RR. ISTITUTI CLINICI DI PERFEZIONAMENTO
CLINICA DELLE MALATTIE PROFESSIONALI IN MILANO, VIA S. BARNABA 8
(Direttore Prof. L. Devoto)

Sulla cura della Malaria nei Combattenti

PER IL
DOTT. PROF. D. CESA-BIANCHI
AIUTO DELLA R. CLINICA DELLE MALATTIE PROFESSIONALI IN MILANO

Estratto da "L'Attualità Medica"
Organo mensile dell'Ordine dei Medici della Provincia di Milano
Milano, via Dogana

MILANO
TIPOGRAFIA ANTONIO CORDANI
Via Solferino 7 - Telefono 12-927
1918

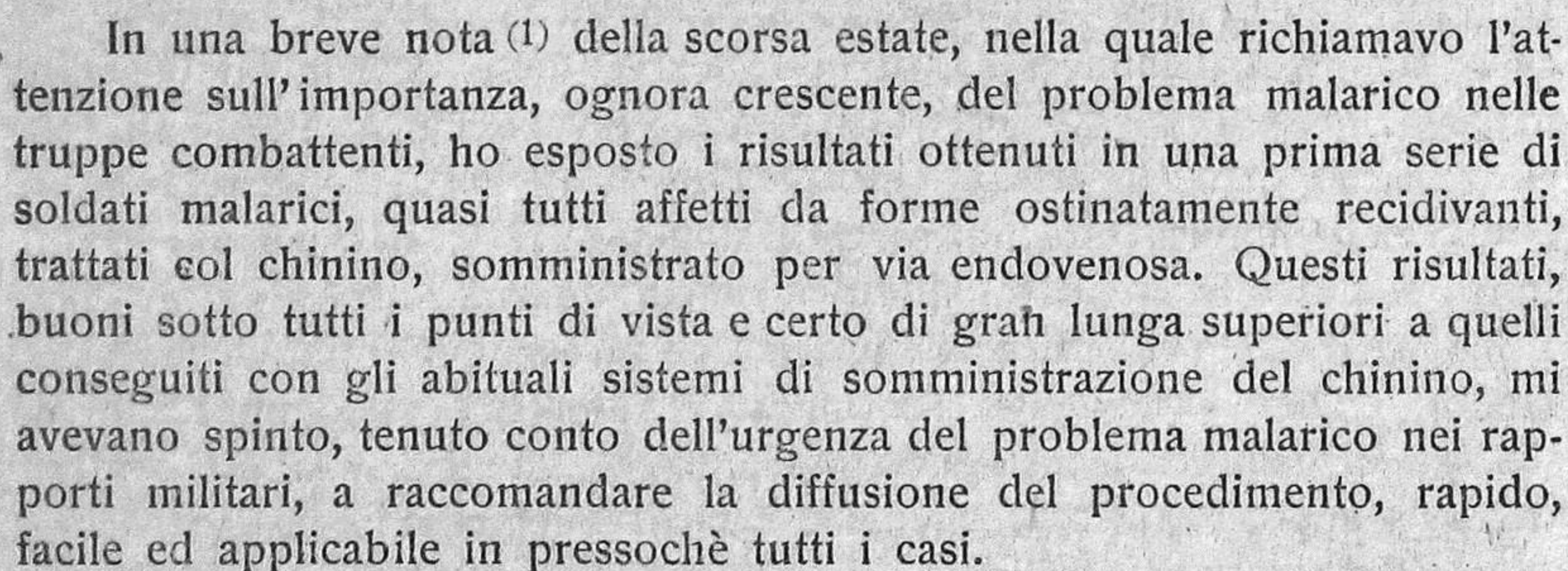
RR. ISTITUTI CLINICI DI PERFEZIONAMENTO
CLINICA DELLE MALATTIE PROFESSIONALI IN MILANO, VIA S. BARNABA 8
(Direttore Prof. L. Devoto)

Sulla cura della Malaria nei Combattenti

PER IL
DOTT. PROF. D. CESA-BIANCHI
AIUTO DELLA R. CLINICA DELLE MALATTIE PROFESSIONALI IN MILANO

Estratto da "L'Attualità Medica"
Organo mensile dell'Ordine dei Medici della Provincia di Milano
Milano, via Dogana

MILANO
TIPOGRAFIA ANTONIO CORDANI
Via Solferino 7 - Telefono 12-927
1918

In una breve nota [1] della scorsa estate, nella quale richiamavo l'attenzione sull'importanza, ognora crescente, del problema malarico nelle truppe combattenti, ho esposto i risultati ottenuti in una prima serie di soldati malarici, quasi tutti affetti da forme ostinatamente recidivanti, trattati col chinino, somministrato per via endovenosa. Questi risultati, buoni sotto tutti i punti di vista e certo di gran lunga superiori a quelli conseguiti con gli abituali sistemi di somministrazione del chinino, mi avevano spinto, tenuto conto dell'urgenza del problema malarico nei rapporti militari, a raccomandare la diffusione del procedimento, rapido, facile ed applicabile in pressochè tutti i casi.

Da parecchi colleghi, che hanno applicato su vasta scala il procedimento, ho avuto comunicazioni confermanti la bontà dei risultati e l'efficacia immediata e lontana del trattamento. Desidero tuttavia ritornare sull'argomento, sia per riferire nuove osservazioni, sia per trattare alcuni punti della questione, che nella nota ricordata vennero appena accennati.

Il problema della malaria nei combattenti è essenzialmente un problema di terapia; lo prova il fatto che la grande maggioranza delle pubblicazioni, numerosissime, comparse nel corrente anno sull'argomento, riguardano essenzialmente la cura dell'infezione. Il fatto può destare non poca meraviglia in coloro - e sono i più - che sono abituati a considerare la terapia della malaria come un problema definitivamente risolto, anzi a considerare la malaria come una delle poche infezioni in cui il medico, possedendo il rimedio specifico, può facilmente dominare il processo morboso.

(1) *Atti della Società Lombarda di Scienze Mediche*, 2 giugno 1917; *Riforma Medica*, n. 30, 1917.

In pratica invece le cose non sono così semplici; la terapia della malaria anzi, per l'innata tendenza a recidivare dell'infezione, è assai spesso tutt'altro che facile, ed in ogni caso richiede molta attenzione e sovratutto molta perseveranza da parte del medico, quando questi non voglia limitarsi a curare gli accessi febbrili, ma, come è suo stretto dovere, voglia invece sforzarsi di guarire l'infezione. Le difficoltà poi aumentano notevolmente nel caso di infezioni malariche nelle truppe combattenti, per le ragioni che vedremo fra breve; i risultati terapeutici anzi, ottenuti coi procedimenti abituali di cura, presso tutti gli eserciti attualmente combattenti furono così poco incoraggianti, da condurre la maggior parte degli osservatori alla conclusione, che la terapia classica della malarla, quale è abitualmente seguita in tempo di pace, si è dimostrata, alla prova dei fatti, inefficace per la malaria di guerra.

Da qualcuno poi si è andato più in là, fino ad attribuire i risultati scarsi, od addirittura nulli, ottenuti, ad una supposta minore attività del chinino attualmente in commercio, oppure ad una speciale malignità della infezione, legata o meno alla presenza di nuove varietà del parassita, e perfino a mettere in dubbio l'efficacia specifica del farmaco.

La realtà è molto più semplice; nessun nuovo parassita, anzi nessuna novità nell'etiologia e nella patogenesi della malattia; nessuna speciale malignità dell'infezione, ove si tolgano, forse, determinate località, in cui il decorso spesso particolarmente grave della malattia è più che altro in rapporto alla densità anofelica ed all'altezza del così detto indice malarico. Il chinino resta poi sempre, non ostante le affermazioni in contrario e la affannosa ricerca di nuovi rimedî, il farmaco specifico dell'infezione malarica, la cui efficacia è provata da un'esperienza più che secolare, mentre d'altra parte nulla ci autorizza a sospettare una minore attività dei sali di chinino di cui ora disponiamo, che sarebbe stata anzi contraddetta da apposite ricerche chimiche e farmacologiche.

I risultati poco brillanti ottenuti con l'applicazione delle comuni pratiche terapeutiche nei soldati malarici sono invece da attribuire a due ordini di fattori: l'uno legato alle particolari condizioni in cui viene a trovarsi l'organismo del combattente prima, durante e dopo l'infezione, l'altro in dipendenza dei sistemi abitualmente seguiti nella somministrazione del farmaco.

* * *

La guerra, ed in modo speciale una guerra come l'attuale, che per la sua durata, la sua intensità, per le condizioni stesse in cui viene combattuta, tanti prolungati sforzi richiede all'organismo dei combattenti ed è causa di tante sofferenze fisiche e morali, finisce inevitabilmente col determinare una diminuzione nella resistenza generale degli organismi, che resteranno in tal modo facile preda delle infezioni in generale, poichè ad esse potranno opporre una sempre meno valida e meno intensa reazione di difesa. Nel caso speciale poi della malaria, di un'infezione, cioè, che anche in condizioni normali svela sempre la sua tendenza alle recidive, alla latenza, e quindi allo stato di cronicità, questa minorata resistenza dell'organismo,

questa insufficiente reazione di difesa, fanno sì che dall'infezione primaria si passi, con tutta facilità, alla secondaria ed alle inevitabili recidive, che sono sopratutto da temere per le difficoltà terapeutiche che presentano e per la tendenza alla cronicità. Non solo, ma gli strapazzi, i traumi, le intemperie, i disagi che la guerra trae inevitabilmente seco, rappresentano ancora il più sicuro, quasi infallibile, rivelatore delle malarie latenti, per cui vedremo con tutta facilità riaccendersi nuovi episodî febbrili, ogni qualvolta un soldato malarico, malcurato, od insufficientemente curato, avrà ripreso il suo servizio.

La guerra adunque rappresenta uno dei fattori e forse il più importante, che viene ad aggravare le condizioni in cui si svolge l' infezione malarica nelle truppe; l'altro fattore, come si disse, è in dipendenza dei sistemi abitualmente seguiti nella cura dell' infezione primaria, pur essi, d'altronde, assai spesso in stretto rapporto con le peculiari condizioni in cui viene a svolgersi l'opera del medico militare.

Perchè la cura chininica dell'infezione malarica possa sortire i migliori risultati, oltre alla applicazione della ben nota legge che governa la somministrazione del farmaco in rapporto al periodico succedersi degli accessi febbrili, occorre che la cura sia, per quanto è possibile, precoce, intensa e prolungata; occorrono cioè tre condizioni che proprio sono fra le più difficili a conseguire presso le unità ospedaliere mobilitate non solo, ma spesso anche nelle territoriali.

La cura deve essere precoce, per impedire che si stabiliscano le forme resistenti del parassita, per impedire, cioè, la formazione dei gameti, la quale di regola sembra non possa avvenire prima di otto-dieci giorni dall'inizio della malattia. Queste forme difatti, oltre ad offrire una notevole resistenza al chinino e quindi oltre ad essere la causa del passaggio a cronicità dell'infezione, dando luogo a successive nuove generazioni dei parassiti, sono la causa abituale delle recidive, mentre d' altra parte, passati nel corpo della zanzara, esse soltanto sono capaci di perpetuare la razza del parassita. Nelle truppe combattenti invece, per ragioni troppo ovvie, perchè vi si debba insistere, la diagnosi precoce della malattia non è d'abitudine possibile, anche per le modificazioni che la pur necessaria profilassi chininica assai spesso determina nel quadro clinico; mentre, d' altra parte, anche nei casi in cui il giudizio diagnostico vien posto per tempo, non sempre è possibile istituire subito la cura appropriata, la quale oltre ad essere governata, almeno nei casi che si prestano, dall'esatta conoscenza del ritmo febbrile, dovrebbe in ogni caso essere di una sufficiente intensità.

A questo proposito è opportuno ricordare, come in molte formazioni sanitarie, specialmente avanzate, nella terapia della malaria di prima invasione si tenga troppo poco, anzi talora nessun conto dei canoni fondamentali che devono guidarla. Assodata o meno la diagnosi, tutti i malarici vengono ugualmente trattati; il chinino viene a tutti somministrato, per via gastrica o per via ipodermica, con un determinato orario, il che, se può semplificare il servizio, non torna certo di vantaggio ai pazienti. In molti casi ancora esso viene somministrato in dosi insufficienti, mentre la quantità del farmaco, accanto alla sua somministrazione metodica e

precoce, costituisce un elemento importantissimo nella terapia della malaria di prima invasione, per impedire lo stabilirsi, e quindi il predominio, delle forme resistenti del parassita.

Ma la terapia specifica dell'infezione malarica deve essere inoltre prolungata, perchè possa approdare allo scopo essenziale cui tende: la sterilizzazione dell'organismo infetto. Ed è in questo punto specialmente che la terapia abituale dei soldati malarici nelle formazioni sanitarie avanzate, lascia assai spesso a desiderare, per ragioni, è giusto affermarlo, quasi sempre indipendenti dalla volontà dei medici.

Se si volesse tracciare uno schema, dedotto dall'esame di centinaia di cartelle cliniche, del modo abituale, col quale viene intrapresa la cura dei combattenti malarici, si potrebbe affermare, che, in generale, assodata la diagnosi, ed assai spesso, purtroppo, anche se questa non è stata assodata dall'esame ematologico, viene intrapresa la cura specifica, con somministrazioni quotidiane, più o meno generose, di chinino per via gastrica o per via ipodermica. Se non che, questa chininizzazione, quasi sempre tardiva per le ragioni suddette, non guidata dalla conoscenza della varietà del parassita che sostiene l'infezione e del ritmo febbrile che ne è conseguenza, ed inoltre assai spesso insufficiente per quantità, sembra tendere piuttosto alla cura degli accessi febbrili, anzichè, come dovrebbe, alla guarigione dell'infezione palustre.

Troncati difatti più o meno presto gli accessi febbrili, gli ammalati vengono quasi sempre dimessi senza un periodo di osservazione sufficientemente prolungata, indispensabile invece in ogni caso, sia per accertarsi della guarigione clinica, sia per istituire una energica cura corroborante, ed inviati ai depositi, ai convalescenziari, oppure a domicilio in licenza di convalescenza. Nello scorso anno anzi era invalsa l'abitudine di inviare i malarici dimessi dagli ospedali come guariti, ma in realtà semplicemente chininizzati sino a troncare gli accessi febbrili, a domicilio, in licenza di convalescenza. Richiamata da più parti l'attenzione delle autorità militari sui pericoli che in tal modo si incontravano, in rapporto all'eventuale diffusione della malattia ed alla creazione di focolai malarici in località indenni, si è cambiato sistema, ed attualmente i malarici, anzichè in licenza di convalescenza, vengono d'abitudine avviati ai depositi.

In realtà, con questa modificazione non si è raggiunto nessun vantaggio sicuro; poichè nella grandissima maggioranza dei casi i soldati malarici vengono dimessi dagli ospedali non guariti, essi ai primi strapazzi od alle prime intemperie vedranno, quasi inevitabilmente, rinnovarsi gli accessi febbrili, talora anzi già durante il viaggio.

Ricorderò, a questo proposito, perchè capitatomi alla osservazione proprio mentre sto scrivendo queste note, il caso di un robusto artigliere della Brianza, il quale, contratta la malaria in Albania, dopo aver peregrinato in diversi ospedaletti, venne rimpatriato e curato in un ospedale del mezzogiorno, con somministrazione di chinino per via gastrica e per via ipodermica. Dimesso come guarito dall'ospedale, dopo una dozzina di giorni dall'ultimo accesso febbrile, l'artigliere viene inviato al suo deposito in Vigevano; lungo il viaggio, durato qualche giorno per la distanza e per

le speciali condizioni del momento, il nostro soldato è colto da un nuovo attacco febbrile così intenso, con manifestazioni generali così gravi da richiedere d'urgenza il ricovero in un ospedale, dove all'esame del sangue, subito praticato, si riscontra un enorme numero di parassiti, in gran parte rappresentati da forme a semiluna.

Inviati i malarici, supposti guariti, al domicilio o al deposito, il risultato pratico non cambia, nè dal punto di vista sociale, nè dal punto di vista individuale, non essendosi modificato il fatto essenziale: la mancata guarigione dell'organismo infetto. Tutt'al più, dal punto di vista sociale, si sarà ottenuto di limitare e di spostare la eventuale formazione di nuovi focolai di infezione, mentre, dal punto di vista individuale, ai primi strapazzi, ai primi freddi, in breve, alle prime cause debilitanti, si avrà, come si disse, la quasi inevitabile recidiva e quindi di necessità il nuovo ricovero del paziente in un altro ospedale, colla molto probabile prospettiva di veder rinnovata la peregrinazione che abbiamo ora accennata.

È difatti tutt'altro che raro il caso di incontrarci in soldati malarici, che da un anno, un anno e mezzo, e più, non prestano servizio regolare e vanno peregrinando dalla licenza ai depositi, ai convalescenziari, agli ospedali, poveri organismi malandati ed inutilizzabili, non ostante la somministrazione di chinino che ogni medico si sente in dovere di loro praticare. Ricordo casi, che potrei facilmente documentare, in cui dalle cartelle cliniche risultano peregrinazioni attraverso una mezza dozzina e più di ospedali, con somministrazione complessiva di perfino qualche centinaio di iniezioni ipodermiche di chinino, non tenendo conto del farmaco introdotto per via gastrica, senza per questo aver impedita la comparsa di recidive, a più o meno breve scadenza, senza, cioè, aver ottenuta la guarigione del malato.

Ma è inutile insistere sopra questo punto che è oramai di abituale osservazione e che ogni medico, il quale abbia pratica di ospedali militari, ha certo molte volte potuto constatare. Merita piuttosto di essere rilevato come conseguenza inevitabile di questo stato di cose, sia il progressivo aumento dei malarici nella popolazione ospedaliera, tanto che, rarissimi nel primo, già abbastanza numerosi nel secondo, i soldati malarici hanno finito col rappresentare, nel terzo autunno di guerra, una delle più alte percentuali nella totalità dei militari accolti per forme mediche negli stabilimenti sanitari.

Questo dal punto di vista sociale, o, meglio, militare, certo il non meno importante, per le conseguenze troppo evidenti che ne derivano, mentre dal punto di vista strettamente medico, si osserva, come naturale conseguenza dello stato di cose lamentato, un assoluto predominio delle forme malariche recidivanti e spesso così ostinatamente recidivanti, da poterle ritenere già avviate alla cronicità. Questo almeno per gli ospedali territoriali, nei quali i casi di malaria di prima invasione non rappresentano generalmente che una percentuale trascurabile nel gran numero delle recidive.

In siffatte condizioni il compito del medico si presenta notevolmente complicato, sia dal punto di vista diagnostico, che da quello terapeu-

tico. La diagnosi difatti in molti casi è tutt' altro che facile, specialmente nelle recidive, numerosissime, sostenute dal parassita della terzana maligna, sia per l'aspetto proteiforme della sintomatologia clinica, sia perchè la curva termica varia profondamente ed ha perduto ogni carattere di periodicità, sia infine perchè i parassiti nel sangue circolante sono quasi sempre assai rari, quando non mancano del tutto, e si richiedono perciò accurati esami per l'accertamento diagnostico. Ma è nella cura sopratutto che si incontrano le difficoltà maggiori, ben inteso quando il medico non voglia limitare la sua opera alla cura dell' accesso e degli accessi febbrili, ma, come è suo dovere, voglia mirare alla cura radicale dell'infezione e sopratutto alla possibilità di sterilizzazione dell'organismo.

È oggi opinione comune anzi, od almeno è opinione della maggior parte degli osservatori, che la cura chininica classica, pur metodicamente seguita, non dia risultati soddisfacenti, e spesso anzi non ne dia affatto nelle recidive malariche dei combattenti. Si è obbiettato, che ciò dipende dalla irrazionale somministrazione del farmaco specifico; ora, se questo può essere vero, anzi, se purtroppo lo è assai spesso, come ho già fatto notare, per ragioni varie e per speciali condizioni, spesso indipendenti dalla buona volontà dei medici, nella cura della malaria di prima invasione, non lo è quasi mai nella cura delle recidive, tanto più numerose, e sopratutto delle recidive a distanza, in cui mancando, per le speciali condizioni in cui vengono a trovarsi l'organismo infetto ed il parassita infettante, ogni ritmo nel succedersi degli accessi febbrili, la somministrazione del farmaco non può certo attenersi alla cosidetta legge dell' ora. Al contrario, in questi casi, la possibilità di guarigione delle recidive è in funzione della durata e dell' intensità della cura non solo, ma ancora della via di somministrazione del farmaco specifico.

Sono tutt'altro che rari difatti i casi di soldati malarici, trattati a più riprese con numerosissime, quotidiane, iniezioni intramuscolari o sottocutanee di chinino, con larghe somministrazioni di chinino per via gastrica, senza per questo che si sia riusciti ad impedire, a più o meno breve scadenza, la comparsa di recidive. È il gran numero anzi di questi casi, oramai diventati di osservazione comune, per non dire quotidiana, che ha spinto i medici, presso tutti gli eserciti combattenti, a cercare nuovi rimedi, vedendo, o meglio, credendo di vedere vacillare la secolare fiducia nel chinino, oppure a battere nuove, ma più spesso rinnovate vie nella somministrazione del farmaco specifico.

Non starò neppure a ricordare tutta la lunga serie di preparati proposti in questi ultimi anni come succedanei del chinino nella cura della malaria; non ne vale proprio la pena, perchè, dopo un fugace periodo di rinomanza, sono tutti caduti nell'oblio, tutti forse meno uno, l'arseno-benzolo, le cui virtù antimalariche per altro, trattandosi di un preparato arsenicale, non si può certo dire che costituiscano una novità.

Se non che, anche l'arseno-benzolo, somministrato sotto forma di neosalvarsan, per via endovenosa, in soluzione concentrata, se ha dato, nelle mani di molti sperimentatori, buoni risultati nelle forme malariche di prima invasione e sopratutto nella terzana, si è dimostrato invece per lo

più inefficace nella cura delle recidive e specialmente delle recidive di terzana maligna. Anche l'arseno-benzolo quindi, pur non tenendo conto del suo costo notevolmente superiore e della maggior difficoltà di somministrazione, non può certo costituire un pratico succedaneo al chinino nella cura delle forme malariche che più ci interessano. Sembra invece che l'arseno-benzolo possa dare ottimi risultati quando venga associato al chinino; il che è naturale, dato il suo alto contenuto in arsenico e l'indiscussa efficacia di questi come farmaco coadiuvante nella terapia della malaria.

Non ostante l'affannosa ricerca di nuovi rimedi, si può però affermare, che, per consenso quasi unanime, il vecchio chinino costituisce ancora oggi il rimedio di gran lunga più efficace, quello che deve in ogni caso essere usato, anche nella cura dell'infezione malarica nelle truppe combattenti, si tratti di recidive, oppure di forme primitive. La sua applicazione soltanto, in conseguenza delle peculiari condizioni, in parte sopra accennate, nelle quali si svolge l'infezione malarica in tempo di guerra, deve scostarsi alquanto dalle pratiche terapeutiche sancite da un'esperienza secolare nella malaria di pace, come stanno a provarlo gli insuccessi registrati, quasi dovunque, con l'applicazione anche rigorosa di queste pratiche. Il che non toglie, che ognuna delle tre classiche vie di introduzione del chinino abbia i suoi sostenitori, anche per la cura della malaria dei combattenti e in modo speciale per la cura delle recidive.

* * *

Agli insuccessi da troppe parti conseguiti con la cura chininica per via gastrica, si risponde dai suoi sostenitori, affermando l'irrazionalità della somministrazione del farmaco nei casi lamentati e più ancora la sua insufficienza, o, peggio, addirittura la sua mancanza. Da qualcuno difatti non si è esitato ad affermare, che gli insuccessi lamentati con la somministrazione del chinino per bocca, sono dovuti al fatto che i soldati non lo prendono, od almeno non lo prendono con sufficiente regolarità. Per qualche autore francese anzi, la così detta malaria d'oriente, o malaria macedone, che tante discussioni ha suscitato e che tanti vuoti ha fatto nell'esercito francese di Macedonia, sarebbe semplicemente una malaria non curata.

In realtà, questa obbiezione pecca per eccessivo semplicismo ed è, poi, nettamente contraddetta da numerose osservazioni, sufficientemente documentate, di medici militari, non di rado riflettenti la propria persona, mentre a ciascuno di noi, per quanto limitata sia la sua esperienza, non manca il ricordo di casi in cui la somministrazione del chinino per via gastrica, pur religiosamente ed a lungo seguita, si è dimostrata del tutto insufficiente. D'altra parte è noto, che eventuali trucchi nella somministrazione del farmaco possono essere facilmente svelati, oltre che con una attenta sorveglianza, con la ricerca dell'alcaloide nelle urine per mezzo del reattivo jodomercurico di Tanret, oppure con quello di Kerner, od an-

che, per chi avesse vaghezza di dosaggi, col metodo di Gallio. Più precise, ma meno semplici da eseguire sono le reazioni della talleiochina di André e Brandes e dell'eritrochinina di Vogel, di recente modificata da Ganassini.

Di maggiore importanza è l'obbiezione riferentesi all'insufficiente somministrazione di chinino, per quantità e per durata. In generale, nella cura specifica della malaria per via gastrica, la dose quotidiana di chinino non supera i 2 gr. e molto spesso resta anche notevolmente inferiore, tanto se si ricorre al procedimento delle piccole dosi refratte, quanto a quelle delle forti dosi prima dell'accesso. La durata della cura varia assai da caso a caso, ma per lo più, pur con le necessarie interruzioni, non è mai inferiore a 1 - 2 mesi.

Gli insuccessi ottenuti hanno spinto molti autori ad intensificare le dosi e da qualcuno si è affermato di aver ottenuto buoni risultati soltanto con la somministrazione quotidiana di 3 gr. di chinino. Io non credo che dosi così elevate, specialmente se ripetute a brevi intervalli, sieno sempre senza inconvenienti per l'organismo dei pazienti ed in modo particolare per il loro tubo gastro-enterico; l'esperienza mia personale anzi, starebbe a provare il contrario. Ma quel che è certo, a quanto mi risulta, in base ad una larga esperienza più che biennale, si è che il chinino somministrato per via gastrica, pur in dosi generose e protratte a lungo - della legge dell'ora nella somministrazione del farmaco, per le ragioni sopra esposte, non è possibile tener conto nella grande maggioranza dei casi -, si è dimostrato quasi sempre insufficiente per debellare l'infezione malarica delle truppe combattenti, od almeno quelle forme di malaria (recidive, terzana maligna), che si incontrano d'abitudine negli ospedali territoriali. Le recidive, difatti, nei casi così curati, costituiscono la regola, a più o meno breve scadenza, non di rado prima della dimissione del paziente, se il periodo di osservazione, dopo la cura, viene appena protratto.

Lo stesso può ripetersi, a grandi linee, per la via ipodermica e per l'intramuscolare - le abbino perchè in pratica non vedo come possano fondamentalmente differenziarsi nella tecnica e nei risultati - i cui insuccessi, anche più clamorosi, hanno fatto sì che esse sieno andate sempre più perdendo terreno. Comunque, anche i risultati poco brillanti ottenuti, in generale, con queste vie di somministrazione, si vollero attribuire, dai loro sostenitori, alla insufficiente quantità del farmaco, che dovrebbe essere somministrato nella misura di almeno due grammi al giorno e per qualche autore, anche in dosi maggiori (Abrami, Mola, Minarik e Schopper).

Personalmente non ho mai avuta eccessiva simpatia per le iniezioni ipodermiche od intramuscolari dl chinino nella cura della malaria, anche per oramai vecchia esperienza fatta sulla mia stessa persona. Esse sono, in generale, mal tollerate, provocano spesso disturbi locali non lievi ed in qualche caso anche gravi, per di più non presentano alcun vantaggio in confronto della somministrazione per via gastrica.

Ho voluto a questo proposito fare una piccola inchiesta sopra più di un centinaio fra ufficiali e soldati malarici curati prevalentemente con iniezioni di chinino sottocute o nei muscoli, che in non pochi casi, documentati dalle cartelle cliniche, arrivavano ad un numero più che rispettabile, qualche cosa come 70-80 e più iniezioni. I risultati ottenuti, a parte i disturbi locali tutt'altro che rari, furono più che scoraggianti; rarissime le guarigioni, abituali, quasi costanti anzi le recidive. Ho l'impressione, sebbene mi manchi per la via ipodermica un'adeguata esperienza personale di confronto, che i risultati raggiungibili nella terapia della malaria dei combattenti con la somministrazione di chinino sotto-cute o nei muscoli, siano, nel loro complesso, inferiori, e non di poco, a quelli che si ottengono con la somministrazione del farmaco per via gastrica.

Il volere poi aumentare le dosi abituali, portando a 2 gr. e 1/2 ed anche a 3 gr. la quantità quotidiana di chinino da introdurre sotto-cute, non mi pare possa essere cosa scevra di inconvenienti per l'organismo, per poco che la cura debba essere prolungata. A questo inconveniente si è cercato di ovviare, almeno in parte, frazionando e diluendo la dose di chinino in soluzione fisiologica clorosodica, fino ad arrivare a vere ipodermoclisi di siero fisiologico chininizzato.

Così Abrami, in Francia, consiglia, per la cura della malaria macedone, la somministrazione quotidiana di 3 gr. di chinino, divisi in due dosi, sciolti in 60 cmc. di soluzione salina isotonica ed iniettati sotto-cute; mentre Barbary è partigiano delle fleboclisi di siero fisiologico chininizzato, ripetute a distanza di 4 - 5 giorni.

Più recentemente, fra di noi, il Pende ha raccomandato per la cura della malaria dei combattenti, sia primitiva che recidiva, le ipodermoclisi, ripetute per 4 - 5 volte, a periodi fissi di 5 - 6 giorni, di 250 cmc. di soluzione fisiologica clorosidica a cui si aggiungono 2 gr. di bicloridrato di chinino e 1/2 mmgr. di adrenalina. In tal modo si unirebbero i vantaggi di una chininizzazione intensiva, con poche e forti dosi del medicamento, all'azione benefica della soluzione fisiologica e dell'adrenalina; con questo procedimento Pende afferma di aver ottenuto risultati ottimi. Non ho in proposito esperienza personale, od almeno la mia esperienza è limitata a pochi casi - quattro -, quasi tutti inoltre ancora in periodo di osservazione; comunque i risultati fin qui ottenuti mi sembrano buoni; la somministrazione del farmaco è, in generale, ben tollerata dai pazienti, sebbene provochi quasi sempre e, talora, anche notevole, rialzo termico, che si mantiene per tutta la giornata dell'ipodermoclisi (1). Non mi sembra invece che essa possa dirsi eccessivamente pratica, per lo istrumentario e per il tempo che richiede, anche per un medico che abbia soltanto una dozzina di malarici nel suo reparto, mentre, ad esempio, io oggi ne ho ben cinquanta.

---

(1) Dei quattro malarici curati con le ipermoclisi di siero chininizzato ben tre hanno presentato recidive durante il periodo di osservazione, prolungato per un mese; in tutti questi casi l'infezione era sostenuta dal *pl. præcox*.

* * *

Di fronte agli insuccessi quasi universalmente conseguiti, nella cura della malaria dei combattenti, con la somministrazione del chinino per via gastrica o per via ipodermica ed in considerazione ancora del carattere ribelle alle cure, che l'infezione malarica sembra aver assunto negli eserciti attualmente in campo, la via delle vene, nella somministrazione del rimedio specifico, è andata sempre più affermandosi e non soltanto nella cura dei casi gravi, o negli accessi di perniciosa, in cui da tempo dominava indiscussa, dopo il memorabile ardimento di Guido Baccelli, ma anche nella cura dei casi comuni di malaria, tanto primaria che recidiva, dei combattenti.

Per parte mia, dopo aver portato il mio contributo di insuccessi con la terapia per via gastrica, pur seguita nel modo più scrupoloso, con dosi alte e sufficientemente protratte, da circa un anno e mezzo mi attengo, quasi esclusivamente, alla via endovenosa e non ho che a lodarmi di essa, poichè, mentre, come vedremo, non presenta inconvenienti degni di nota, conduce a risultati incomparabilmente più rapidi, più brillanti e più duraturi, di quelli che non si ottengano con le altre vie sopra ricordate.

Con questo io non voglio certo affermare, che la via delle vene conduca sempre e sola a completa guarigione dell'infezione malarica primaria e sopratutto poi delle recidive; non mancano anzi, anche per la terapia endovenosa, i casi, ed io pure, come vedremo, ho potuto osservarne, in cui l'accesso febbrile ricompare dopo una pausa più o meno lunga; soltanto essi sono incomparabilmente meno numerosi di quello che non avvenga con le altre vie di introduzione del farmaco, in cui le recidive, come si è visto, sembrano esser la regola anzichè l'eccezione. Basterebbe questo fatto per consacrare la superiorità del metodo, ove esso non abbreviasse ancora, e notevolmente, il periodo di cura, il che nelle contingenze attuali non è da disprezzare, tanto dal punto di vista militare, quanto da quello economico.

La terapia chininica endovenosa della malaria, considerata sino a non molto tempo fa come una terapia d'eccezione, come una terapia, cioè, da usare nei soli casi gravi e, più specialmente, nelle perniciose, è andata assumendo una diffusione sempre più grande, di mano in mano che la sua applicazione pratica, nei comuni casi di malaria verificantesi nelle truppe combattenti, ne dimostrava i vantaggi; tanto che oggi troviamo sostenitori numerosi, sebbene di data recente, della via endovenosa fra medici di tutti gli eserciti combattenti ed in modo speciale fre i medici delle truppe che ebbero maggiormente a soffrire dell'infezione malarica, pur variando notevolmente la tecnica seguita e le dosi usate, a seconda dei diversi autori.

Basti ricordare la lunga schiera di medici francesi ed inglesi del corpo di spedizione in Macedonia e degli ospedali territoriali ammessi (Barbary, Carnot e de Kerdrel, Dalimier, Gutman, Jeanselme et Manaud, Lafosse,

Richet e Griffin, Thomson, Steffens, Yorke e Blackloch), nonchè i medici austriaci delle truppe operanti in Albania ed in Serbia (Herben, Stejksal, Kurz, Erdely).

Fra di noi la pratica corrente delle iniezioni endovenose di chinino, se ha incontrato qualche contrarietà aprioristica, basata su concetti dottrinali discutibili, ha invece goduto e continua a godere il favore di tutti quelli che l'hanno applicata su vasta scala.

Le obbiezioni principali che si sogliono muovere all'applicazione endovenosa del chinino riguardano alcune la tecnica, altre, invece, direttamente l'azione del farmaco, introdotto nel torrente circolatorio.

Fra le prime una è di carattere generale e riguarda l'atto stesso della puntura delle vene. Questo atto richiede, si dice, una pratica, se non una abilità speciale, che non tutti i medici possono avere, per cui non potrà mai generalizzarsi, mentre un procedimento di cura della malaria, perchè sia efficace, deve essere alla portata di tutti. D'altra parte la puntura delle vene richiede, si dice, speciali condizioni di ambiente e di strumentario, che non in tutti gli ospedali si possono trovare; infine è un atto che, spesso, impressiona il malato, rendendone per tal modo anche più difficile la diffusione.

Queste obbiezioni, o, meglio, questo complesso di obbiezioni di indole tecnica, non reggono alla critica più superficiale; si direbbero anzi dei pretesti per dare l'ostracismo o per costringere entro limiti angusti un procedimento, che deve invece, ogni giorno più, estendere la sua sfera d'azione, tanto dal punto di vista diagnostico, quanto dal terapeutico. In realtà, la puntura delle vene, per presa di sangue, o per iniezione, è un atto semplicissimo ed innocente, che ogni medico, ovunque si trovi, deve sempre essere in grado di poter praticare. Non meriterebbe anzi, di esercitare oggi l'arte salutare, chi non sapesse eseguire un'iniezione endovenosa od una presa di sangue sterile dalle vene, poichè si tratta di una manovra che, non di rado, o rischiarando un complesso problema diagnostico, oppure, permettendo di intervenire d'urgenza ed in modo eroico col farmaco indicato, può salvare la vita del paziente.

Che il procedimento poi non richieda speciale abilità lo riconoscono facilmente tutti quelli che, come me, hanno avuto occasione di addestrare studenti o giovani laureati alla tecnica medica comune; la manovra, semplicissima, viene da tutti rapidamente appresa, purchè la si sia vista eseguire e la si sia più tardi eseguita sotto il controllo di esperti. I casi in cui o per un insufficiente sviluppo della rete venosa superficiale della piega del cubito, o per un'eccessiva abbondanza del pannicolo adiposo, la manovra presenta realmente qualche difficoltà, sino a riuscire talora impossibile, sono tutt'altro che frequenti nella pratica comune, salvo speciali condizioni di età; sono rarissimi poi nei soldati, in cui lo sviluppo della rete venosa superficiale è quasi sempre manifesta.

Per quanto poi riguarda i millantati pericoli di un'embolia gassosa o di un'infezione generalizzata, sui quali tanto insistono non soltanto i profani, ma anche molti medici, il meno che si possa dire è, che si tratta di pericoli enormemente esagerati, se non forse addirittura di pretesti.

L'introduzione di qualche bollicina d'aria nelle vene, eventualità non impossibile, quando la tecnica dell'iniezione non sia perfetta, non provoca inconveniente alcuno e non è in alcun modo da temere; ben lo sanno coloro che, avendo pratica di laboratorio, hanno visto ripetute volte gli animali di esperimento tollerare impunemente l'introduzione di bolle di aria anche in abbondanza nel torrente circolatorio; la rapidità con cui avvengono gli scambi gassosi nel sangue, giustifica a sufficienza il fenomeno senza che sia necessario insistere più a lungo su di esso.

E così pure si è assai esagerato in rapporto al pericolo di infezioni generalizzate consecutive ad iniezioni nelle vene; una buona asepsi è certo in ogni caso necessaria, ma nulla più si richiede nel caso di iniezione endovenosa, di quanto abitualmente si pratica, od almeno si dovrebbe praticare, per un'iniezione ipodermica. Dirò anzi di più: i pericoli d'infezione sono forse maggiormente da temere nelle iniezioni ipodermiche che nelle endovenose; difatti se qualche germe arrivasse, per avventura, nel torrente circolatorio per mezzo di un'iniezione endovenosa non propria, uno stafilicocco ad esempio, per fare il caso più probabiie, vi verrebbe ben presto distrutto, grazie al ben noto potere antibatterico del sangue; mentre invece ove lo stesso germe arrivasse nel cellulare sottocutaneo, con assai maggiore probabilità vi potrebbe dar luogo ad un focolaio settico.

Nè per praticare la puntura delle vene occorrono particolari condizioni di ambiente o speciali istrumenti; ovunque l'atto può essere eseguito, pur che si disponga di un poco di alcool, per la pulizia locale, di una siringa di vetro, di un ago comune e di un recipiente per la bollitura. Istrumentario, come si vede, certo non complesso e che, in ogni caso, mai dovrebbe mancare presso il medico.

In quanto, infine, all'impressione che il piccolo intervento determinerebbe nei pazienti, sino a provocarne un rifiuto, si può ben affermare trattarsi di un argomento specioso, che potrà aver presa soltanto su chi non ha mai praticato una puntura di vena. In nessun caso ho visto il paziente rifiutarsi all'intervento, pur che il medico sappia e sopratutto voglia eseguirlo; nel caso speciale poi del chinino non di rado ho visto ufficiali e soldati malarici richiedere spontaneamente le iniezioni nelle vene, anzichè le ipodermiche o le intramuscolari, delle quali avevano già assaporate le dolcezze.

Ma alle iniezioni endovenose di chinino si muovono ancora obbiezioni particolari: i sali di chinino, si dice, sono caustici, ed introdotti nelle vene ne ledono i delicati endoteli e sono quindi causa di processi infiammatorî, di nodosità, di flebiti, assai dolorose, e talora anche di necrosi locale. Il che, se può esser vero, quando la tecnica non è perfetta, è però, in ogni caso, assai esagerato.

Che i sali di chinino abbiano azione caustica, non v'ha dubbio; ma questa loro proprietà varia assai a seconda dei preparati ed a seconda della loro concentrazione; mentre infatti è notevole per il cloridrato basico di chinino, lo è in grado assai minore per il bicloridrato, per ricordare soltanto i due sali di chinino, maggiormente usati per via endovenosa.

Sull'azione elettiva poi, o, meglio, sulla particolare sensibilità degli endoteli vasali al chinino, molto ci sarebbe da ridire; per parte mia credo che si sia a questo proposito assai esagerato. Pur ammettendo infatti, che, a lungo andare, dopo ripetute iniezioni di chinino, specie se in soluzione concentrata, si possa avere formazione di piccole nodosità lungo la parete venosa, in immediata vicinanza ai punti di innesto, una pratica ormai lunga mi ha dimostrato, che in nessun caso il fenomeno assume carattere di gravità, che non provoca sofferenze speciali ai pazienti, che può essere facilmente ovviato con applicazione di impacchi tiepidi, che infine potrà tutt'al più costringere il medico a scegliere un'altra vena, alternandola magari con la prima per completare il ciclo delle iniezioni. In nessun caso poi si ha formazione di necrosi o di piccole escare in corrispondenza dal punto d'innesto, quando naturalmente l'iniezione sia stata praticata con cura; esse invece sono assai frequenti, dolorose e lente da guarire, quando, per difetto di tecnica, il liquido, anzichè nella vena, si sia sparso nello spessore della parete del vaso, oppure nel cellulare sottocutaneo.

Ma l'obbiezione di gran lunga più importante che si muove all'introzione endovenosa del chinino e che da sola basterebbe, ove dovesse venire accolta, a metterne in dubbio l'efficacia, è che il chinino introdotto direttamente in circolo, non vi farebbe che un fugace soggiorno, venendo con grande rapidità eliminato dagli emuntorî dell'organismo e, sopratutto, dal rene, con le urine. L'azione parassiticida specifica del farmaco verrebbe quindi ad essere assai limitata, in rapporto al tempo almeno, mentre è noto che, data l'innata tendenza alle recidive dell'infezione malarica, sopra ogni altra cosa importa, che l'organismo infetto venga mantenuto il più a lungo possibile sotto l'azione del farmaco specifico.

In realtà, trattasi di affermazione non basata su fatti sufficientemente provati, anzi, per meglio dire, basata su un fatto solo: sulla rapida comparsa nelle urine del chinino introdotto nelle vene; fenomeno vero, logico, ma che non rappresenta se non l'inizio della curva d'eliminazione del farmaco. Ricerche recenti, istituite appunto allo scopo di determinare questa curva di eliminazione in rapporto alle diverse vie di introduzione del farmaco, hanno dato risultati ben diversi, dimostrando, come vedremo, un comportamento pressochè identico fra il chinino introdotto nello stomaco e quello iniettato nelle vene.

D'altronde, le ricerche sull'eliminazione di una determinata sostanza introdotta nell'organismo, non rappresentano che una parte, e neppure la più importante, del suo meccanismo d'azione; ben maggiore importanza ha la concentrazione, la carica, come si suol dire, con la quale il farmaco viene portato a diretto contatto dell'agente specifico morboso; è questo difatti uno dei canoni fondamentali della moderna chemoterapia.

Sopra un ultimo fatto ancora desidero richiamare l'attenzione, prima di lasciare l'argomento: è opinione comune, accolta da tutti i trattatisti, che le iniezioni endovenose di chinino trovino la loro precisa indicazione nei casi gravi, nelle febbri comitate, nelle perniciose, in breve, in

tutte le infezioni malariche presentantesi con caratteri allarmanti, in cui è necessario intervenire rapidamente ed intensamente col rimedio specifico. I risultati, in questi casi, sono generalmente buoni, non di rado anzi qualche generosa introduzione di chinino nelle vene, fatta nel momento opportuno, ha salvato la vita dei pazienti. È lecito quindi domandarsi: se, come è generalmente ammesso, il chinino introdotto nelle vene è capace di dominare situazioni malariche gravi, di aver ragione di infezioni maligne, perchè la diffusione del procedimento alla cura dei casi comuni di malaria e, sopratutto, delle recidive, dovrebbe incontrare ostacoli basati sopra un'ipotetica insufficienza del farmaco, in rapporto ad una sua presunta troppo rapida eliminazione? Il contrasto è troppo stridente, perchè non tolga valore all'obbiezione, anche per semplici considerazioni di logica.

* * *

Passiamo ora a vedere quali sono i provvedimenti da prendere di fronte ai casi di infezione malarica, che abitualmente si presentano nelle truppe combattenti, o, meglio, quali sono i provvedimenti ai quali ho creduto di dare la preferenza, dopo una pratica più che biennale, condotta sopra un cospicuo numero di soldati malarici.

Premetto che nella grande maggioranza, nella quasi totalità anzi, delle mie osservazioni si trattava di recidive; salvo pochissimi casi di infezione primaria, verificatisi in truppe del presidio, in tutti gli altri casi l'infezione datava da tempo, erano già state istituite cure chininiche, più o meno prolungate, per via gastrica o per via ipodermica e più spesso per entrambe contemporaneamente, senza per altro impedire la comparsa di recidive, non di rado numerose, lontane, con tendenze talora alla cronicità. Premetto ancora, che più di un terzo dei miei malati aveva contratta la infezione sulla fronte balcanica.

Prima di intraprendere la cura specifica è, in ogni caso, necessario accertare la diagnosi, ed è soltanto il microscopio, con la dimostrazione del parassita specifico, che può fornire il criterio sicuro. I dati clinici, a parte il fatto che la sintomatologia è spesso assai varia, in molti casi possono soltanto indirizzare il giudizio diagnostico; trattandosi di recidive il ciclo febbrile ha perduto infatti, quasi sempre, il suo ritmo e gli accessi febbrili si succedono, per lo più, senza regola apparente, specialmente nelle frequentissime recidive della terzana maligna; il tumore di milza può in molti casi mancare e, comunque, non costituisce un criterio sicuro; lo stesso dicasi per l'oligoemia, la granulo-basofilia, la mononucleosi, l'urobilinuria, ecc.

Soltanto la dimostrazione del parassita specifico può affermare la diagnosi; come regola generale quindi può valere quella di non dare chinino prima della diagnosi ematologica. La somministrazione difatti, anche a piccole dosi, di chinino, mentre è senza azione, o quasi, sull'infezione, può far scomparire abbastanza presto i parassiti dal sangue circolante e quindi rendere difficilissime diagnosi e terapia. D'altra parte, poichè un

esame ematologico negativo e neppure la mancata azione terapeutica del chinino possono far escludere l'esistenza di una infezione malarica, ne deriva la necessità, nei casi oscuri, di istituire ripetuti esami del sangue.

Per facilitare la ricerca dei parassiti nel sangue circolante, sopratutto nei casi di recidive in cui sono quasi sempre rarissimi, si sono escogitati diversi espedienti di tecnica, cosidetti di arricchimento, due dei quali specialmente, hanno incontrato fortuna.

Innanzitutto quello della grossa goccia, preconizzato da Ross e poi diversamente modificato, che permette di portare l'osservazione, in un colpo solo, sopra una discreta quantità di sangue, anzichè sopra un sottile striscio, come si pratica d'abitudine, grazie alla dissoluzione preventiva dell'emoglobina, e quindi alla scomparsa dell'emazie, ottenuta con mezzi diversi (acqua distillata, alcool debole, acidi), ed alla successiva colorazione del preparato coi metodi comuni. Il procedimento, semplice e spiccio, facilita realmente assai il compito per chi ha pratica di queste ricerche; le alterazioni però che l'energico, anzi brutale, trattamento dei preparati provoca, oltre che nelle emazie, anche nei parassiti, possono lasciar sfuggire, ad un occhio non molto esercitato, le forme piccole dei parassiti e sopratutto le forme anulari.

L'altro procedimento, inteso a raggruppare le emazie parassitifere contenute in una determinata quantità di sangue, raccolto in soluzione citrosodica, per mezzo della centrifugazione, grazie alla diversità di peso specifico che esse presentano in confronto delle emazie normali, è generalmente conosciuto col nome di metodo di Bass e Johns (1915) o di procedimento americano. È giusto invece ricordare che un metodo basato sullo stesso principio, sebbene con tecnica alquanto diversa, era già stato proposto, dieci anni or sono, dal nostro Sereni. Questo procedimento per altro, sebbene abbia il merito di conservare ai parassiti tutta la loro delicata struttura, difficilmente potrà entrare nella pratica, e tanto meno nella pratica militare, per ovvie difficoltà tecniche.

Nelle mie ricerche tuttavia, anche per una considerazione che attualmente ha una non piccola importanza, quella, cioè, della deficienza e talora della mancanza di sostanze coloranti adatte alla dimostrazione del parassita malarico, mi sono prevalentemente attenuto all'esame a fresco, allestendo in ogni caso, appena si presentano i primi segni dell'accesso febbrile, non meno di due o tre preparati e ripetendo l'esame a distanza di tempo nei casi con esito negativo.

È inutile che io insista sulla semplicità e sui vantaggi di questo procedimento, al quale del resto si debbono la maggior parte delle nostre conoscenze sulla biologia del parassita malarico. Desidero soldato ricordare che, a scopo diagnostico, forse meglio che l'esame a fresco diretto, serve l'esame a fresco in campo oscuro, per mezzo del paraboloide. Non che, come da qualcuno si è sostenuto, l'esame col paraboloide possa fornire nuovi reperti nello studio etiologico della malaria; in realtà esso nulla aggiunge, almeno per quanto è a mia esperienza, a quello che sull'argomento è già noto da tempo, ma, rendendo più manifesti i parassiti, facendone vivamente brillare di luce calda, con tonalità d'oro, il pigmento,

in contrasto con la fredda luce argentea, con cui brillano le granulazioni dei leucociti, ne rende assai più agevole, anche ad un occhio meno esercitato, la ricerca.

Per quanto riguarda le varietà dei parassiti osservati nelle mie ricerche, mi limiterò a ricordare che, non mi sono mai incontrato in forme di quartana; in poco più della metà dei miei casi (54 %) trattavasi di forme di terzana benigna, nei rimanenti casi (46 %), comprendenti pressochè tutte le infezioni contratte in Albania ed al fronte macedone, trattavasi invece di terzana maligna.

In molti casi, tuttavia, anche le più accurate e ripetute ricerche non permettono di dimostrare l'esistenza di parassiti nel sangue circolante; si tratta per lo più di individui che hanno contratto da tempo l'infezione, che hanno già presentato parecchie recidive, che ricoverati, ancora una volta, in un ospedale per il sopravvenire di una nuova serie di accessi febbrili, questi rapidamente cedono, nè più ricompaiono anche dopo parecchio tempo, in conseguenza del riposo, della migliore nutrizione e del soggiorno in ambiente tranquillo. In siffatti casi, in cui il giudizio diagnostico resta inevitabilmente dubbio, quand'anche l'anamnesi e la sintomatologia clinica depongano in favore dell'infezione malarica, si è proposto di ricorrere a qualcuno dei cosidetti procedimenti rivelatori della malaria latente, intesi, cioè, a provocare lo scoppio di un accesso febbrile e quindi la comparsa di parassiti nel sangue circolante.

Gli spedienti suggeriti a questo scopo sono assai numerosi, il che equivale a dire che non ve ne ha nessuno, il quale corrisponda in modo sicuro od anche soltanto con qualche probabilità di sicurezza. Ricorderò i principali: bagni o docciature fredde, strapazzo prolungato, iniezioni di sieri eterogenei, di latte, irradiazione della milza con raggi X, irradiazione generale con raggi ultravioletti.

Ho sperimentato, salvo quest'ultimo, non disponendo dello speciale apparecchio, tutti gli altri procedimenti; i risultati, brevemente riassunti, furono negativi per le iniezioni sottocutanee, o endovenose, di sieri eterogenei (cavallo) ed intramuscolari di latte, raccomandate specialmente dai tedeschi; esse provocano bensì un'accesso febbrile, ma di tutt'altra origine e, comunque, non determinano mai la comparsa di parassiti nel sangue circolante; furono invece più o meno problematici per i bagni e le docciature fredde e per l'irradiazione della milza con raggi Röntgen, nel senso che i casi positivi, i casi, cioè, in cui alla manifestazione febbrile provocata corrisponde la ricomparsa dei parassiti nel sangue circolante, rappresentano ancora una percentuale troppo bassa, in confronto dei risultati negativi, perchè i procedimenti ora ricordati possano entrare nella pratica comune. Ma non mi diffondo oltre sull'argomento, perchè di esso si occuperà, in apposita pubblicazione, il collega dott. Tempini, riferendo le osservazioni fatte in Clinica, dietro mio suggerimento, coi diversi procedimenti ora ricordati e sopratutto con l'applicazione splenica dei raggi X, intesi alla cosidetta mobilitazione dei parassiti malarici nei casi, frequentissimi, di latenza.

Per quanto riguarda i raggi X ricorderò soltanto come Pais abbia

di recente affermato che nelle forme croniche di malaria, ribelli al chinino, l'irradiazione della milza con piccole dosi di raggi X, spesso conduce a guarigione, mentre le forti dosi riacutizzando la forma febbrile primitiva la rendono sensibile al chinino, e quindi più facilmente guaribile.

L'esperienza personale mi ha a questo proposito insegnato, che se i raggi X, applicati in corrispondenza della regione splenica, hanno realmente, in molti casi e talora già a piccole dosi, il potere di rivelare la malaria latente, mobilitando, per così dire, i parassiti e facilitando in tal modo l'azione della terapia specifica, non hanno invece un'azione parassiticida diretta apprezzabile, non esercitano, in altre parole, da soli una vera azione antimalarica. Debbo aggiungere per di più, che l'azione dei raggi X, specialmente se prolungata e ripetuta, sul tumore di milza malarico, su un organo quindi profondamente alterato nella sua costituzione, non è forse sempre scevra di pericoli.

Accertata, comunque, la diagnosi ed individualizzato possibilmente il parassita in questione, il malato viene immediatamente sottoposto al trattamento terapeutico, ricorrendo subito, salvo controindicazioni rarissime a verificarsi, in rapporto ad una speciale sensibilità del paziente o ad un insufficiente sviluppo della rete venosa superficiale, all'applicazione endovenosa del rimedio specifico. Nella grandissima maggioranza dei casi, mancando il carattere periodico della curva termica, mancando, cioè, ogni ritmo nel succedersi degli accessi febbrili, in conseguenza del carattere recidivo dell'infezione, non è possibile tener alcun conto della cosidetta legge dell'ora, secondo la quale, come è ben noto, il chinino dovrebbe raggiungere il massimo di concentrazione nel sangue circolante all'atto della sporulazione, all'atto, cioè, dell'immissione nel sangue dei merozoiti, che sembrano essere particolarmente sensibili all'azione del farmaco specifico.

In pratica - nell'attuale pratica militare or s'intende - questa applicazione della legge ora ricordata non è possibile, che in casi eccezionali, nei casi, cioè, in cui sieno in giuoco una soltanto, od al massimo due generazioni alternanti di parassiti; in tali casi, se si ricorre alla via delle vene, l'introduzione del farmaco verrà naturalmente fatta all'inizio dell'accesso febbrile, appena manifestatosi il brivido caratteristico. Negli altri casi invece, che, come si è detto, rappresentano la grandissima maggioranza, o per essere i soldati malarici portatori di più generazioni di parassiti, o, più spesso, per essere diventati portatori di gameti, con l'inevitabile conseguenza delle recidive, legate alla loro riproduzione partenogenetica, non è possibile tenere alcun conto della legge dell'ora. In questi casi infatti la successione degli accessi febbrili non presenta alcuna periodicità apprezzabile, quando la malattta, come spesso capita, non sia addirittura caratterizzata da una ipertermia subcontinua, presentante di tanto in tanto crisi di iperpiressia senza periodicità.

Venendo in tal modo a mancare la cognizione biologica, che fissa il ciclo di sviluppo del parassita e che quindi necessariamente governa la legge dell'ora, ne deriva l'impossibilità di applicare la ben nota cognizione farmacodinamica in rapporto alla somministrazione del chinino.

Di logica conseguenza, in questi casi, la somministrazione del chinino dovrà essere quotidiana non solo, ma ancora, per quanto è possibile, intensa e prolungata, in modo da tenere continuamente l'organismo sotto l'azione del farmaco, in modo anzi da raggiungere e mantenere una sufficiente concentrazione, od una buona carica, se si vuole, del chinino nel sangue circolante.

* * *

Per quanto riguarda la tecnica dell'iniezione endovenosa di chinino, essa non presenta nulla di speciale; io di solito mi servo a questo scopo di comuni siringhe di vetro da 2 ccm. munite di aghi sottili, ma non eccessivamente. Fatta la pulizia locale della cute, in corrispondenza della ripiegatura del gomito, con alcool denaturato, disposto il braccio sotto luce favorevole, si invita il paziente a stringere fortemente il pugno, mentre un aiutante ne costringe circolarmente il braccio a livello del suo terzo medio. In tal modo, nei soldati, le vene nella piega del cubito spiccano quasi sempre turgide e riesce di tutta facilità pungerle con un colpo netto, dopo aver fissato col pollice e l'indice della mano sinistra la cute della regione per evitarne la facile scorrevolezza sui tessuti sottostanti. È preferibile pungere la vena direttamente con l'ago montato sulla siringa pronta per l'iniezione, anzichè col semplice ago, sia perchè la presa è nel primo caso più sicura, sia perchè le manovre successive, necessarie per innestare la siringa sull'ago-cannula introdotto nella vena, possono far deviare questo dal lume del vaso; si aggiunga inoltre che, le goccie di sangue che inevitabilmente fuoriescono in questo caso, imbrattando il campo, finiscono con ostacolarne la visione.

Pervenuti nel lume della vena - ed una sensazione di mancata resistenza, difficile ad esprimere con parole, ma netta e che ognuno può percepire, ce ne fa avvertiti - nella maggior parte dei casi il sangue, per la pressione sotto cui viene a trovarsi nel vaso, compresso a monte, tende a risalire nel corpo della siringa; a questo punto, cercando di non imprimere spostamenti bruschi alla siringa, rialzando dolcemente lo stantuffo si aspira sangue e non soltanto qualche goccia, come si consiglia di solito, ma in abbondanza, fino a riempire o quasi la siringa. Si invita quindi il malato ad aprire il pugno, mentre l'aiutante cessa dal costringere il braccio del paziente, pur non abbandonandolo, e si inietta lentamente il liquido contenuto nella siringa. D'abitudine introduco in tal modo in un primo tempo circa la metà del liquido, commisto a sangue, quindi aspiro di nuovo sangue, invitando, se è necessario, l'aiutante a stringere di nuovo il braccio, per tornare a iniettare lentamente, ripetendo due o tre volte, a seconda dei casi, la manovra. In tal modo si raggiunge lo scopo di diluire la dose del farmaco, che deve essere somministrato, col liquido a ciò più adatto, di introdurla in circolo con sufficiente lentezza e di semplificare, per quanto è possibile, il piccolo intervento.

Veramente da qualche autore francese si sconsiglia di diluire la soluzione di chinino col sangue del paziente, senza per altro giustificare il suggerimento; è tuttavia probabile che si sia pensato, da questi autori,

alla ben nota azione emolitica del chinino e forse anche agli eventuali danni di una soluzione non perfettamente isotonica. In realtà la durata della manovra sopra descritta è così breve, ed il mescolarsi dei due liquidi è così rapido, che non v'ha il tempo necessario perchè possa anche soltanto iniziarsi il fenomeno emolitico, mentre, d'altra parte, quand'anche esso dovesse completarsi, il fenomeno sarà sempre così limitato, da non potergli attribuire eccessiva importanza. Per parte mia, in certo più di un migliaio di iniezioni endovenose di chinino personalmente eseguite con la tecnica descritta, non ho mai osservato inconvenienti che potessero, anche lontanamente, aver rapporto con l'azione emolitica del farmaco o con la non perfetta isotonia della soluzione.

Per quanto riguarda la scelta del preparato, trattandosi di iniezioni endovenose, ho limitato la mia esperienza alle preparazioni più comunemente usate; il monocloridrato o cloridrato basico, il bicloridrato e la cosidetta chinina colloidale (Dausse). Dichiaro subito che quest'ultima non mi ha dato risultati soddisfacenti, od almeno i risultati ottenuti furono assai inferiori a quelli decantati da qualche autore, per cui l'ho ben presto abbandonata. Dei due sali di chinino, il mono- ed il bicloridrato, il primo ha goduto a lungo il favore dei medici, dopo che Baccelli lo ebbe preconizzato per uso endovenoso, sciolto nella proporzione 1:10, in soluzione fisiologica clorosodica. Se non che la sua scarsa solubilità (1:25 a temperatura di 15° C.) ha condotto all'aggiunta di uretano (Gaglio) o di antipirina (Laveran) per aumentarne il potere di soluzione, mentre d'altra parte per ottenere una soluzione isotonica di cloridrato basico di chinino occorrerebbe una concentrazione del sale uguale a gr.7,5%.

In conseguenza di questo inconveniente, ma sopratutto perchè le soluzioni di cloridrato basico di chinino, e non soltanto le soluzioni concentrate, ma anche quelle diluite fino a 1:50, esercitano un'azione caustica tale sulla parete venosa da provocare facilmente processi infiammatori vasali e quindi la formazione di indurimenti venosi e talora anche la trasformazione delle vene in cordoni chiusi al circolo, il cloridrato basico è andato in questi ultimi tempi perdendo terreno - per la via endovenosa si intende - sino ad esser quasi completamente abbandonato, cedendo in tal modo il campo al bicloridrato. Questo sale, difatti, oltre al maggior contenuto di alcaloide (81,6 %), presenta una solubilità di gran lunga superiore, la quale permette di preparare soluzioni concentrate pressochè isotoniche, senza aggiunta di altre sostanze al solvente, soluzioni che sono anche assai più stabili di quelle di monocloridrato e che, sopra tutto, hanno un'azione caustica notevolmente minore.

Per queste considerazioni ho abbandonato anch'io, come la maggior parte degli autori, il cloridrato basico di chinino e da tempo mi attengo esclusivamente, per la via delle vene, al bicloridrato.

Alla scelta del sale ed alla tecnica dell'iniezione, delle quali abbiamo ora trattato, si congiunge strettamente un'altra questione di primaria importanza: sono da preferire, per la via endovenosa, le soluzioni diluite, oppure quelle concentrate? La questione è stata posta da molti autori e dalla maggior parte risolta in favore delle soluzioni diluite, sia pure

in grado assai diverso, dalla diluzione 1:10 sino alla diluzione 1:100 e più, fino anzi all'uso dei cosidetti sieri fisiologici chininizzati ed eventualmente anche adrenalinizzati, somministrati per fleboclisi; ed a prima vista non v'ha dubbio che questo possa sembrare il procedimento migliore. Poichè, difatti, anche il bicloridrato di chinino, sia pure in proporzione notevolmente minore, in confronto del monocloridrato, ha un'azione caustica sulle pareti venose, ne deriva la necessità di diluirlo sino a togliere questo inconveniente.

In realtà, sta succedendo a questo proposito, od almeno credo che succederà, anche per il chinino, quanto è avvenuto per il Salvarsan ed il Neo-Salvarsan, che somministrati dapprima soltanto in soluzioni molto diluite, appunto per ovviare ai supposti danni per le pareti venose e ad un'ipotetica violenta azione tossica, hanno visto gradatamente aumentare il loro tasso di concentrazione, per uso endovenoso, senza alcun danno dei pazienti, tanto che ora non v'ha medico che pratichi iniezioni endovenese di Neo-Salvarsan in concentrazione minore al 10 %, e da non pochi, anzi, si sostiene l'utilità di concentrazioni anche più forti. Lo stesso io credo che avverrà per il chinino. Gli è che, mentre si è esagerato assai sui danni eventualmente derivanti alle pareti venose, non si è tenuto conto dei vantaggi che offrono le soluzioni concentrate; vantaggi di indole pratica, poichè evidentemente semplificano assai la tecnica, permetmettendo in tal modo la diffusione del procedimento, vantaggi ancora d'indole dottrinale, poichè non dev'essere senza importanza la cosidetta azione di massa del farmaco, rapidamente introdotto in circolo, quale soltanto le iniezioni concentrate sono in grado di permettere.

Per queste considerazioni nelle mie ricerche sono andato gradatamente aumentando la concentrazione della soluzione di bicloridrato di chinino per uso endovenoso; e constatata, dopo lunga esperienza, la poca entità dei danni derivanti alle pareti venose anche dalle soluzioni più concentrate - ferma restando, s'intende, la tecnica sopraesposta - da tempo mi attengo, quasi esclusivamente, alla soluzione ana, alla soluzione, cioè, contenente 1 gr. di bicloridrato di chinino in 1 cc^3 di acqua distillata. Che la tecnica resti in tal modo semplificata, in confronto delle soluzioni molto diluite e dei sieri chininizzati, non è necessario insistere, basti pensare che lo strumentario si limita ad una comune siringa di vetro; che poi l'azione di massa del farmaco raggiunga in tal modo il più alto grado di intensità risulta di tutta evidenza; che infine il procedimento non provochi danni al paziente, sta a dimostrarlo una larga esperienza oramai quasi biennale.

Ma vediamo da vicino quali possono essere gli inconvenienti generali e locali provocati dalle iniezioni endovenose concentrate di bicloridrato di chinino, eseguite con la tecnica indicata.

Disturbi generali di qualche entità non mi è stato dato di osservarne in nessun caso. La maggior parte dei malati, appena terminata l'iniezione e, talora, già durante l'iniezione stessa, accusa senso di vampe al viso, calore generale, ronzio alle orecchie, sapore amaro in bocca e talora ver-

tigini; assai spesso i pazienti danno anche qualche colpo di tosse secca; in breve presentano il ben noto quadro della cosidetta ubbriachezza da chinino; poi tutto si dilegua e torna rapidamente alla norma, pur residuando, in generale, un leggero senso di stordimento, che dura qualche ora. È degno di nota il fatto, che gli ammalati si abituano facilmente alle iniezioni, nel senso che, col ripetersi di queste, i disturbi si attenuano, per poi scomparire del tutto, tanto da potersi non di rado eseguire le iniezioni ambulatoriamente, anzichè al letto dei malati, il che, dal punto di vista pratico, non è senza importanza.

Inutile aggiungere, che non mancano casi in cui i pazienti, anche da principio, non accusano disturbo alcuno; mentre, d'altra parte, si può dire che in pratica non esistono controindicazioni assolute alle iniezioni di chinino nelle vene, che sono sempre ben tollerate, anche da malati in condizioni generali gravi, profondamente oligoemici o cachettici. L'unica controindicazione è costituita, da uno sviluppo della rete venosa superficiale così insufficiente da rendere difficile, se non addirittura impossibile, la puntura delle vene. In questi casi, fortunatamente rari, è bene rinunciare, sin da principio, alla terapia endovenosa, ricorrendo invece alla somministrazione del chinino a larghe dosi per via gastrica e forse, meglio ancora, alle ipodermoclisi di chinino, recentemente raccomandate da Pende.

Di maggiore importanza sono gli inconvenienti locali, legati all'azione caustica delle soluzioni di chinino, inconvenienti che, minimi, od addirittura nulli quando la tecnica dell'iniezione è bene osservata, possono assumere una certa importanza, quando il liquido da iniettare anzichè nelle vene, venga sparso, in tutto od in parte, nel cellulare sottocutaneo o nello spessore della parete venosa. Nel primo caso si possono avere escare, più o meno estese, a seconda della sensibilità del paziente e della quantità di liquido sparso, ma sempre dolorose e lente a guarire; nel secondo caso si avrà flogosi della parete vasale, talora una vera flebite localizzata, assai dolente e che può condurre all'obliterazione del lume vasale.

Nulla invece di tutto questo, quando il liquido è entrato direttamente dalla siringa nel torrente circolatorio; la rapidità con cui viene trasportato dalla corrente sanguigna e la diluzione che, pressochè istantaneamente, subisce, fanno sì che l'azione caustica del chinino sulla parete venosa sia, in pratica, quasi del tutto abolita.

Difatti, solo dopo parecchie iniezioni e quasi esclusivamente negli individui presentanti vene di piccolo calibro, si possono notare segni di risentimento da parte della parete venosa, rappresentati da piccole nodosità dolenti alla pressione, che si formano in corrispondenza del punto d'innesto e nelle sue immediate vicinanze, lungo il decorso del vaso; nodosità che peraltro, d'abitudine, cedono presto con applicazione di impacchi tiepidi locali od anche soltanto lasciando riposare per qualche giorno il vaso compromesso, approfittando, per continuare la cura, delle vene vicine, oppure, di quelle dell'altro braccio.

Passiamo ora a vedere quale dev'essere la durata media della cura e le modalità che debbono governarla; in altre parole, quante iniezioni si debbono praticare in ogni caso, e quando deve avvenire la somministrazione del farmaco.

Per quanto riguarda quest'ultima questione, abbiamo già visto come, mancando nella gran maggioranza dei casi ogni criterio riferentesi al ciclo di sviluppo dei parassiti, sia per l'intrecciarsi di diverse generazioni, sia, più spesso, per il predominio delle forme gametifere, il medico nella somministrazione del farmaco debba attenersi ad un criterio terapeutico generale, debba, cioè, sforzarsi di mantenere l'organismo sotto l'azione continuata del rimedio specifico, in modo ancora da raggiungere la massima concentrazione possibile nel sangue circolante.

Da questa premessa deriva, come logica conseguenza, la necessità delle iniezioni endovenose quotidiane di chinino ed a queste, difatti, mi sono attenuto nella cura della grande maggioranza dei miei casi. Per vero dire, in alcuni casi. basandomi sul cosidetto periodo settenario, o multiplo di sette, degli accessi febbrili nelle recidive, ho provato a somministrare il chinino, sempre per via endovenosa ed alle dosi indicate, per due giorni di seguito alla settimana, con punto di partenza da un accesso febbrile, e per quattro successive settimane, lasciando riposare l'organismo nei giorni intercalari. I risultati ottenuti furono mediocri, nel senso che, sospesa la chininizzazione, gli accessi febbrili non tardarono in molti casi a comparire, con presenza di parassiti, più o meno abbondanti, nel sangue circolante; per cui ho abbandonato anche questo procedimento e mi sono attenuto a quello più faticoso, ma più sicuro e più rapido, dell'iniezione quotidiana.

Meno facile riusciva, invece, stabilire la durata minima del periodo di chininizzazione o, meglio, il numero delle iniezioni necessarie e sufficienti per condurre a buon termine la cura. Dato il carattere spiccatamente ribelle alle cure delle infezioni malariche, che abitualmente si osservano nelle truppe combattenti, ne veniva di conseguenza il concetto di praticare il maggior numero possibile di iniezioni, mentre d'altra parte è noto che una chininizzazione troppo intensa e prolungata non è sempre senza azione dannosa, sia locale che generale, all'organismo.

Mancando un criterio scientifico sicuro che potesse servire di guida in questo argomento, ho cercato di stabilire empiricamente la durata minima del periodo di cura, sottoponendo ad un numero vario di iniezioni un determinato gruppo di malarici, presentanti affinità nella natura e nell'intensità dell'infezione, mantenendoli poi in osservazione per un periodo di tempo sufficientemente prolungato.

Non voglio entrare, a questo proposito, in dettagli che mi porterebbero troppo per le lunghe, basterà ricordare, che dalle osservazioni raccolte, numerose nè sempre facili, mi sono formato la convinzione, che la durata minima della cura, col sistema indicato, debba essere di due settimane, che, cioè, soltanto dopo quattordici iniezioni endovenose quotidiane di 1 gr. di bicloridrato di chinino, si possa sperare di avere raggiunta se non la sterilizzazione dell'organismo, dato e non concesso che

essa sia raggiungibile nell'infezione malarica, almeno la guarigione clinica, nel senso di aver reso molto difficile, se non impossibile, la comparsa di nuove recidive.

Merita di essere rilevato il fatto che il periodo minimo di cura chininica endovenosa, intensa e continuata, in tal modo fissato per via sperimentale, trova un valido appoggio in una constatazione relativa alla biologia del parassita malarico, ammessa da molti autori, e precisamente nel fatto che la riproduzione partenogenetica dei gameti, dalla quale dipende, con ogni probabilità, il maggior numero delle recidive, si effettuerebbe precisamente ogni quattordici giorni all'incirca. Ricordo semplicemente il fatto, senza darvi importanza assoluta e, sopratutto, senza entrare in discussioni teoriche, che quivi sarebbero fuor di luogo.

Dalle osservazioni raccolte nella mia ormai lunga esperienza in tema di malaria, mi sono inoltre formato la convinzione, che nella terapia di questa infezione, od almeno di quelle forme di infezione malarica che si presentano, d'abitudine, nei combattenti, forse più che la durata della cura specifica, abbia importanza la sua intensità.

A questo si debbono con ogni probabilità attribuire gli insuccessi, quasi universalmente lamentati con i procedimenti abituali di cura per via gastrica od ipodermica, continuati per mesi, ma a dosi probabilmente insufficienti a mantenere la necessaria carica del rimedio specifico nel sangue circolante. E per questo ancora, oltre che per le considerazioni sopra esposte, io mi sono, d'abitudine, attenuto, e mi attengo tuttora, alle introduzioni quotidiane del farmaco a dosi massive in circolo, come quelle che più facilmente permettono di mantenere l'organismo sotto l'azione continua del farmaco, circolante nel sangue in sufficiente concentrazione.

La riprova di queste affermazioni dovrebbe, come è evidente, essere data da metodiche ricerche di dosaggi dell'alcaloide nel sangue circolante, eseguite a diverse riprese dopo la somministrazione. Purtroppo, le condizioni anormali in cui si svolge da tempo il nostro lavoro, le occupazioni molteplici ed intense alle quali ogni medico deve attendere nelle attuali condizioni, non permettono di istituire ricerche delicate e laboriosi dosaggi, quali sono quelli ora indicati. Mi sono limitato quindi allo studio dell'eliminazione con l'urina del chinino somministrato per vie diverse, pur riconoscendo la deficenza di queste ricerche e pur ammettendo, come ho già fatto osservare, che esse non possono dare se non un'idea indiretta ed incompleta dell'azione esplicata dal farmaco.

I risultati di queste mie ricerche sull'eliminazione del bicloridrato di chinino somministrato comparativamente, a parità di dose, per via gastrica e per via endovenosa, – non ho esperienza per l'ipodermica –, corrispondono, nelle loro linee generali, a quelli ottenuti da Jeanselme e Dalimier nel loro recente studio sull'eliminazione comparativa del cloridrato basico di chinino, somministrato per le vene, sotto-cute e per via gastrica.

Come questi, i miei risultati sono in contrasto con l'affermazione comune, che il chinino somministrato per via endovenosa, eliminandosi rapidamente ed in quantità con le urine, eserciterebbe un'azione parassi-

ticida troppo fugace, perchè non abbia a perdere della sua efficacia. L'esperimento difatti dimostra, che se il chinino, introdotto nelle vene, compare rapidamente, quasi istantaneamente nelle urine, mentre introdotto per via gastrica, la sua comparsa nelle urine si ha soltanto dopo una mezz'ora all'incirca, la curva di eliminazione del farmaco non si scosta invece gran che nei due casi. Per entrambe le vie difatti il massimo di eliminazione dell'alcaloide si ha verso la quinta-sesta ora dall'introduzione, mentre l'eliminazione cessa, nella media dei casi almeno, perchè vi sono variazioni individuali cospicue, dopo venticinque-trenta ore dall'introduzione, se si tratta della via endovenosa, appena qualche ora più tardi, se si tratta invece della via gastrica, sempre, s'intende, a parità di dosi somministrate, o meglio ancora, ripetendo le esperienze per le diverse vie di introduzione in uno stesso soggetto.

Dal punto di vista pratico possiamo quindi ritenere, che il chinino, bicloridrato o cloridrato basico, introdotto nelle vene alla dose di 1 gr., viene eliminato, o scomposto, nel volgere di ventiquattro ore, donde la necessità di ripetere quotidianamente le iniezioni endovenose alle dosi suddette, se si vuole mantenere l'organismo sotto l'azione continua dell'alcaloide; necessità affermata empiricamente, come si è visto, dall'osservazione clinica, dimostrata poi dalla ricerca sperimentale.

Merita ancora di essere ricordato che il chinino introdotto nelle vene viene eliminato, sempre a parità di dose, s'intende, in minore quantità che non il chinino somministrato per bocca, il che troverebbe riscontro nell'osservazione, oramai vecchia, di Giemsa, che quanto maggiore è la carica di chinino nel sangue, tanto più alta è la proporzione dell'alcaloide che si scompone. Debbo però far notare che non essendomi stato possibile istituire sopra questo punto ricerche di dosaggi quantitativi, il mio giudizio è basato soltanto sull'intensità della reazione qualitativa nelle urine, che del resto fornisce un criterio sufficientemente preciso.

Completato il periodo delle iniezioni endovenose di chinino, con la tecnica e nella misura indicate, gli ammalati non possono però ancora considerarsi come guariti e tanto meno possono essere abbandonati a sè. La sterilizzazione dell'organismo infetto da malaria per mezzo del chinino, dato che sia possibile, è sempre molto difficile e problematica; l'esperienza anzi ha insegnato che gli ammalati, anche se trattati nel modo indicato, abbandonati a sè, senza ulteriori interventi, dopo aver terminato il periodo di cura chininica per via endovenosa, recidivano non di rado, a più o meno breve scadenza; il che equivale a dire che la cura istituita, per quanto intensa e prolungata, non sempre è riuscita a distruggere tutte le forme resistenti del parassita ed in modo speciale quelle forme che, dal sangue circolante, sono passate nelle lacune vascolari degli organi (milza e fegato), e che quindi la auspicata sterilizzazione in molti casi non è stata raggiunta. Ne deriva la necessità di mantenere ancora l'organismo sotto l'azione del chinino, sia pure in forma attenuata e saltuaria, e sopratutto di istituire quel complesso di cure ricostituenti, corroboranti, a base di preparati arsenicali e ferruginosi, e quella buona ali-

mentazione, che da sole forse possono condurre, con l'andare del tempo e con l'aumento della resistenza organica, ad una reale e definitiva sterilizzazione dell'organismo.

Dopo molti tentativi fatti in questo senso, il procedimento di cura complementare, per così dire, che mi ha dato i migliori risultati è il seguente: terminato il ciclo delle iniezioni quotidiane endovenose, che se non hanno, in ogni caso, raggiunta la sterilizzazione dell'organismo, hanno però sempre distrutto la grande maggioranza delle forme resistenti del parassita e delle loro successive generazioni, viene subito istituita una cura corroborante, mista, arsenicale-ferruginosa, o per via ipodermica, con iniezioni alterne di cacodilato sodico e di citrato di ferro ammoniacale, o per via gastrica, con goccie del Fowler e con pillole di protojoduro di ferro, mentre l'alimentazione dei pazienti viene gradatamente aumentata; inoltre vengono somministrati, per via gastrica, due grammi al giorno di chinino, per due giorni consecutivi alla settimana, a partire dal sesto giorno dopo l'ultima iniezione endovenosa, e per quattro settimane successive.

Durante questo periodo di tempo, il paziente viene tenuto sotto stretta osservazione, finchè allo scadere dei trenta giorni dall'ultima iniezione endovenosa, se non ha presentato rialzi termici, anche soltanto sospetti, e se le sue condizioni generali, e specialmente quelle della crasi sanguigna, lo permettono, viene avviato al deposito e assai più raramente, quando condizioni speciali possono giustificarlo, al domicilio in licenza di convalescenza (1).

Comunque, prima della dimissione viene ripetuto un ultimo esame del sangue, non solo, ma quando è possibile il paziente viene anche sottoposto a qualcuno dei cosidetti procedimenti rivelatori sopra ricordati, e più specialmente ai bagni freddi od alle applicazioni spleniche di raggi X, che sembrano fornire i migliori risultati, intesi a dimostrare la eventuale esistenza di malaria latente. Se il risultato di queste ultime indagini, non indispensabili per altro, riesce negativo, possiamo ritenerci autorizzati a considerare il paziente come clinicamente guarito dalla infezione subita e come tale dimetterlo. Se poi lo sia realmente, solo l'avvenire, anche non immediato, allo stato attuale delle nostre conoscenze, potrà dimostrarlo.

---

(1) Una recente disposizione della Direzione di Sanità Militare prescrive che i soldati malarici dagli ospedali non debbano più esser inviati in convalescenza presso le famiglie, ma debbano invece esser inviati nei reparti speciali per malarici. Questa disposizione merita ogni appoggio; auguriamoci soltanto che questi reparti speciali sorgano presto, chè il problema dei soldati malarici urge ogni giorno più, e sopratutto che essi sorgano in località adatte, possibilmente in montagna.

Perchè un servizio militare di lotta antimalarica possa dare buoni risultati, io ritengo che dovrebbe essere così organizzato: in ogni grosso centro ospedaliero territoriale venga creato un reparto speciale, al quale possano essere inviati tutti i malarici della zona, provenienti dal fronte o dai depositi, fornito dei mezzi necessarî e del personale adatto per la diagnosi delle varie forme di infezione e per il primo periodo di cura (chininizzazione intensa e prolungata). In questi ospedali i malarici dovrebbero restare fin che non si sia riusciti a dominare la serie delle febbri periodiche e fin che un sufficiente periodo di osservazione abbia reso meno probabile l'insorgere di recidive. In seguito i malarici potrebbero essere smistati nei diversi reparti speciali di montagna, nei quali dovrebbero essere sottoposti al secondo e non meno importante periodo di cura, chininico-ricostituente. Quivi i soldati potrebbero anche essere adibiti a servizî varî, mentre il soggiorno prolun-

Passiamo finalmente a vedere quali sono i risultati del sistema di cura proposto e da me sperimentato nella sua completezza in più d'un centinaio di casi.

I risultati immediati intanto sono sempre ottimi, non di rado poi veramente mirabili. È interessante seguire qualche caso, fra i più caratteristici in cura, di giorno in giorno, per mezzo dell'esame del sangue; ne ricorderò uno fra tutti: un caso di malaria albanese, ostinatamente recidivante, sostenuta dal parassita della terzana maligna. L'esame del sangue, eseguito durante il primo accesso verificatosi dopo il ricovero all'ospedale - come d'abitudine il malato era reduce da una licenza di convalescenza -, dimostrava la presenza di un enorme numero di parassiti, in massima parte semilune, tanto da poterne contare due, tre per ogni campo microscopico (Obbiettivo $^1/_{15}$ imm. om. Oc. 4 comp.). Dopo tre iniezioni endovenose di 1 gr. di chinino, e quindi dopo tre giorni dall'inizio della cura, i parassiti erano diventati assai rari, tanto da potersi riscontrare solo pochissime forme semilunari; dopo sei iniezioni, in due preparati, accuratamente esaminati, non ho potuto riscontrare che una sola semiluna; negli esami successivi reperto sempre negativo.

Inutile aggiungere, che durante il periodo di cura il malato non aveva più presentato accessi febbrili e che le sue condizioni generali e sopratutto quelle della crasi sanguigna erano andate notevolmente migliorando. La cura chininica in questo caso venne sospesa in dodicesima giornata, dopo dodici iniezioni endovenose di un grammo, e l'ammalato venne sottoposto alla solita cura ricostituente, senza però ulteriori somministrazioni di chinino per via gastrica.

Ventisei giorni dopo l'ultima iniezione, si pratica una seduta d'irradiazione della milza, con raggi X, attraverso filtro d'alluminio dl tre mm. di spessore, per quindici minuti ed il giorno successivo l'ammalato è colto da un tipico accesso febbrile, mentre l'esame del sangue dimostra ancora la presenza di semilune in discreto numero. Si praticano allora sei iniezioni endovenose di chinina colloidale Dausse (2 cc.) in sei giorni, e ciononostante ricompare un nuovo accesso febbrile. Si ripete ancora un' altra serie di iniezioni endovenose di chinino, aumentando progressivamente la dose quotidiana da 1 a 1 $^1/_2$–2 gr. senza nessun inconveniente; si praticano in tutto quattordici iniezioni in quindici giornate. Sono trascorse, sino ad oggi, quattro settimane dall' ultima iniezione e nel frattempo l'ammalato venne sottoposto alla solita cura corroborante con aggiunta

---

gato all'aperto, in clima ad azione stimolante, e la buona nutrizione, unita alla cura indicata, è assai probabile che, rinvigorendo le forze dell'organismo, finiscano con l'aver ragione anche delle infezioni più ribelli.

In tal modo almeno non avremo più ad incontrarci in esempi, poco edificanti e purtroppo tanto frequenti, come quello che è capitato proprio oggi alla mia osservazione: di un soldato, che infettatosi di malaria a Monfalcone diciotto mesi or sono, da allora non ha fatto altro se non peregrinare da un ospedale all'altro, da una licenza di convalescenza ad un periodo di riposo al deposito, non ostante abbia subito in più riprese, a quanto egli afferma, più di duecento iniezioni ipodermiche di chinino, cifra che non appare esagerata ove si consideri lo stato miserando in cui sono ridotte le regioni glutee del paziente. Eppure anche in questo caso le recidive non si sono fatte attendere ed il soldato ha dovuto ancora una volta essere ricoverato all'ospedale.

questa volta della somministrazione gastrica di chinino per due giorni alla settimana. Le condizioni generali sono ritornate e si mantengono ottime; l'ulteriore applicazione di procedimenti rilevatori non ha determinato sinora nè nuovi accessi, nè la ricomparsa di parassiti nel sangue.

In un altro caso analogo al precedente - trattavasi di inveterata malaria macedone, pure sostenuta dal parassita della terzana maligna - la recidiva comparve dodici giorni dopo l'ultima iniezione, mentre erano state eseguite soltanto nove iniezioni endovenose di 1 gr. e la cura veniva poi continuata per via gastrica con somministrazione quotidiana di gr. 1,5 di chinino. In questo caso non venne ripresa la cura endovenosa, non permettendolo lo scarso sviluppo delle vene superficiali, e l'ammalato venne sottoposto invece alle ipodermoclisi di siero fisiologico chininizzato (2 gr. di chinino, 1 mgr. di adrenalina in 250 cc. di soluzione fisiologica clorosodica), proposte da Pende, ripetute per cinque volte, a distanza di sei giorni. Il paziente è nel frattempo abbastanza migliorato; è cresciuto di peso; nel sangne circolante più non si rinvengono parassiti; trovasi però tuttora in osservazione essendo trascorsi soli pochi giorni dall'ultima ipodermoclisi (1).

Ricorderò ancora che in questo malato, in condizioni generali piuttosto scadenti, ad ogni ipodermoclisi seguiva, dopo qualche ora, un notevole rialzo della temperatura, sino a raggiungere una volta i 39° C., della durata di cinque-sei ore, non preceduto da brivido e comunque non accompagnato da comparsa di parassiti nel sangue. Lo stesso fatto ho notato in un ufficiale, profondamente oligoemico, tuttora in cura: nessun rialzo termico dopo la prima ipodermoclisi, dopo la seconda rialzo sino a 37°.9, dopo la terza sino a 38°.6, dopo la quarta sino a 38° C. A parte questo, nessun altro inconveniente ho riscontrato con le ipodermoclisi di siero chininizzato, che sono anzi in generale ben tollerate.

Da quanto ho or ora ricordato, risulta già evidente che i risultati lontani conseguibili col metodo di cura della malaria dei combattenti da me proposto, non sono così brillanti come quelli immediati, e sopratutto risulta, che neppure forse con una terapia endovenosa intensa e prolungata, è sempre possibile sterilizzare l'organismo infetto da malaria, almeno per quanto riguarda la terzana maligna, così spesso ostinatamente recidivante, non ostante i più energici trattamenti.

Dai dati che io ho potuto raccogliere, con le mie osservazioni, risulta che le recidive sono assai frequenti quando le iniezioni endovenose praticate non superano il numero complessivo di sette-otto; sono eccezionali invece, ed in ogni caso sempre limitate alle forme di terzana maligna, dopo dodici iniezioni. Io ho potuto anzi osservarne soltanto pochi casi, uno dei quali è quello poco sopra ricordato, sopra oltre un centinaio di pazienti curati. In nessun caso poi ho osservato, almeno finora, recidive dopo il periodo completo di terapia endovenoso di quattordici iniezioni, seguito dalla cura complementare sopra ricordata. Ma, in tema di malaria, data la possibilità, anzi la facilità di recidive a notevole distanza di

(1) In questo caso si ebbe poi recidiva dopo venti giorni dall'ultima ipodermoclisi.

tempo, si comprende facilmente come non si possa attribuire troppa importanza, in rapporto ad una guarigione definitiva, anzi alla sterilizzazione dell'organismo, al periodo di osservazione, per altro mai inferiore ad un mese, al quale ho sottoposto i miei malati.

Purtroppo nelle condizioni di guerra e di una guerra come l'attuale che richiede facili e frequenti spostamenti di corpi, è assai difficile, se non proprio impossibile, seguire a lungo la sorte dei malati. Io però da questo punto di vista mi sono trovato in una condizione fortunata, poichè una buona percentuale dei malarici da me curati era costituita da ufficiali, dei quali mi riusciva assai più facile avere ulteriori notizie; tra questi amo ricordare in modo particolare dodici ufficiali medici, ai quali sono debitore di non poche fra le osservazioni riferite e che tutti si sono addimostrati entusiasti del procedimento di cura per via endovenosa, dopo aver provata, in causa propria, l'inefficacia degli abituali sistemi di cura.

Orbene di molti di questi ufficiali ho potuto avere notizie a distanza di parecchi mesi e per qualcuno dopo più di un anno dalla cura; salvo rarissime eccezioni, tutte riferentesi ad individui non completamente curati, negli altri casi non si sono più osservate recidive, sebbene gli ufficiali abbiano quasi tutti ripreso il servizio attivo, che assai spesso, come ho già detto, per i disagi che trae seco, rappresenta il più sicuro rivelatore della malaria latente.

Questi i fatti obbiettivamente raccolti, la cui importanza, rispetto al problema che ci interessa, non può certo sfuggire. Da essi, in conclusione, risulta, che se neppure la via delle vene per la somministrazione del rimedio specifico, applicata con le norme che vennero dettagliatamente esposte, è sempre capace di assicurare la sterilizzazione completa dell'organismo infetto, almeno nei casi ostinatamente recidivanti di terzana maligna, essa però conduce sempre e rapidamente alla guarigione clinica, ed in ogni caso, di tutte le vie per la somministrazione del chinino, nella terapia della malaria dei combattenti, è quella che più s'avvicina alla perfezione. Essa è difatti, di gran lunga, la più rapida e la più economica, il che nelle attuali contingenze, e sopratutto dal punto di vista militare, non è senza importanza. Anche per questa considerazione ho tenuto a rendere noto il procedimento di cura da me adottato, nella speranza che possa trovare larga diffusione. Se si pensa infine che dal punto di vista sociale il problema della malaria per il dopo guerra si presenta per l'Italia tutt'altro che privo di gravità (1), non appariranno esagerati gli sforzi intesi a diminuirne fin d'ora le dolorose conseguenze.

---

(1) Che il problema della malaria abbia assunto in questi ultimi tempi, tanto nei riguardi militari che civili, una cospicua importanza, stanno a provarlo anche due recentissime manifestazioni ufficiali. L'una, da parte della Direzione Generale di Sanità Pubblica, che in una circolare del 25 gennaio 1918 ai Prefetti del Regno insiste sulla necessità di intensificare la lotta antimalarica, facendo rilevare come la epidemia malarica nell'ultimo triennio si sia manifestata in buona parte del Regno sotto forma molto grave e diffusa. L'altra, da parte della Direzione Generale di Sanità Militare, che ha di recente diffuso apposite norme per la cura e la bonifica

· BIBLIOGRAFIA ·

ABRAMI. *Presse médicale,* 1917, n. 17.
— *Soc. Méd. Hôp.,* 16 mars 1917.
— et SENEVET. *Soc. Méd. Hôp.,* 16 mars 1917.
ANDREOTTI. *Policlinico,* S. P. 1917, n. 51.
ANDRUZZI. *Annali di med. nav.,* 1916.
ANTIC u. NEUMANN. *Med. Klinik,* 1917, n. 34.
APICELLA. *Policlinico,* S. P. 1917, n. 40.
APPEL. *Wiener klin. Woch.,* 1917, n. 29.
— *Deutsche med. Woch.,* 1917, n. 43.
ARMAND DELILLE. *Acad. d. Sciences,* 1917, 31 juillet.
ARMAND DELILLE, PAISSEAU, ABRAMI e LEMAIRE. *Le paludisme macédonien.* 1917, Masson, Paris.
BARLOW. *Am. Journ. of Trop. Dis.,* 1916.
BARBARY. *Acad. d. méd.,* 1917.
BAUER. *Wiener klin. Woch.,* 1917, n. 4.
BECKER. *Berlin klin. Woch.,* 1917, n. 1.
BENDA. *Münch. med. Woch.,* 1917, n. 11.
BIEDL. *Wiener klin. Woch.,* 1917, n. 14.
BITTORF. *Münch. med. Woch.,* 1917, n. 37.
BOSCO. *Policlinico,* S. P. 1914.
BRAQUEHAYE. *Presse méd.,* 1916, n. 3.
BRULÉ et JOLIVET. *Soc. Méd. Hôp.,* 1916.
CARNOT. *Paris médical,* 1917, n. 30 e 44.
— *Compt.-rend. Soc. Biol.,* 1917, 16 juin.
— et DE KERDREL. *Paris médical,* 1917, n. 20.
CASTELLANI. *Proceed. of the Royal Soc. of Med.,* 1917.
— *Bull. Soc. pathol. exot.,* 1917.
CESA-BIANCHI. *Atti d. Soc. Lombarda di Scienze Med.,* 2 giugno 1917.
— *Riforma medica,* 1917, n. 30.
CIUFFINI. *Policlinico,* S. P. 1915, n. 50.
DALIMIER. *Presse méd.,* 1917, n. 52.
DEUTSCH. *Wiener klin. Wochen.,* 1917, n. 29.
ENGLING. *Id. id.,* 1917, n. 3.
ERBEN. *Id. id.,* 1917, n. 29.
FALCONER and ANDERSON. *Lancet,* 21, IV, 1917.
FUCHS u. ZUNGAC. *Med. Klin.,* 1917, n. 33.
GALATA. *Annali di med. nav. e colon.,* 1917, n. 7-8.
GANASSINI. *Policlinico,* S. M. 1917.
GARIN. *Paris méd.,* 1917, n. 44.
— *Presse méd.,* 1917, n. 51.
— *Compt.-rend. Soc. Biol.,* 1917, n. 8.
GARIN et GIRAUD. *Compt.-rend. Soc. de Biol.,* 10 novembre 1917.
GAUTIER. *Acad. Méd.,* 24 avril 1917.
GIEMSA u. HALBERKANN. *Deutsche med. Woch.,* 1917, n. 48.
GOZZI. *Giornale d. Reale Soc. d'Igiene,* 31 ottobre 1916.
GUTMANN. *Presse méd.,* 1917, n. 26.
HAYEM. *Acad. de Méd.,* 15 mai 1917.
HALLEMBERGER. *Münchener med. Woch.,* 1916, n. 45.
HECHT. *Wiener klin. Woch.,* 1917, n. 6.
— u. MATKO. *Id. id.,* 1917, n. 6.
HINTZE. *Med. gesell. Leipzig.,* 10 sept. 1917.
JAMES. *Journ. of R. A. Med. C.,* 1917.
JARNO. *Wiener klin. Woch.,* 1917, n. 29.
JASTROWITZ. *Deutsche med. Wochenschr.,* 1917, n. 43.
JEANSELME. *Acad. de Méd.,* 10 sept. 1917.
— et DALIMIER. *Presse méd.,* 1917, n. 43.
— et MANAUD. *Presse méd.,* 1917, n. 30.
JONA. *Gazz. osp. e clin.,* 1917, n. 43.
KAMINER u. ZONDEK. *Deutsche med. Woch.,* 1917, n. 14.
KISSKALT. *Deut. med. Woch.,* 1917, n. 49.
KUERTEN. *Med. Gesell. zu Chemnitz,* 14 febbraio 1917.
KURZ u. ERDELY. *Wiener klin. Woch.,* 1917, n. 4.
LAFOSSE. *Paris méd.,* 1917, n. 39.
LAVERAN. *Bull. Soc. path. exot.,* 1917.
LEINER. *Wien. klin. woch.,* 1917, n. 45.
LENZ. *Münch. med. Woch.,* 1917, n. 12.
LIPP. *Id. id.,* 1916, n. 48.
LOW a. NEWKANN. *Brit. med. journ.,* 1917.
MANAUD. *Presse méd.,* 1917, n. 58.
MARCHIAFAVA. *La Malariologia.* 1917.

---

dei soldati malarici, provvedendo inoltre all'istituzione di reparti speciali, sui quali ho già richiamata l'attenzione.

Per quanto riguarda più strettamente la terapia, alle norme opportunamente ricordate, sanzionate da un'oramai lunga esperienza, io credo che dovrebbero essere aggiunte quelle che sono frutto delle più recenti ricerche e che in molti casi hanno dimostrato la loro superiorità; basti ricordare le ipodermoclisi di siero chininizzato e le iniezioni endovenose di chinino che, ripetute in numero ed in dosi sufficienti, rappresentano, allo stato attuale delle nostre conoscenze, il procedimento di cura non solo più rapido e più economico, ma ancora il più efficace, come quello che permette di ridurre al minimo le recidive, che costituiscono, come è noto, il fattore principale del pericolo malarico.

MARCHOUX. *Paris méd.*, 1917, n. 44.
— *Acad. de méd.*, 8 août 1917.
MAUBAN. *Paris méd.*, 1917, n. 44.
MEYER. *Med. Klin.*, 1917, n. 46.
MINARIK u. SCHOPFER. *Wiener klin. Woch.*, 1917, n. 14.
MINK. *Aerztl. Ges. Berlin.* 21 febr. 1917.
MOLA. *Annali di med. navale e colon.*, 1917, n. 7-8.
MONTI. *Boll. Soc. Med. Pavia,* 1916.
MOSSE. *Berliner klin. Woch.*, 1917, n. 36.
MUEHLENS. *Münch. med. Woch.*, 1916, n. 39.
— *Id. id.*, 1917, n. 25.
MUNK. *Berl. klin. Woch.*, 1917, n. 47.
NETTER. *Presse médicale,* 1917, n. 67.
NEUCHLOSZ. *München. med. Woch.*, 1917, n. 37 e 39.
OCHSNER. *Journ. of Amer. Med. Ass.*, 17 mars 1917.
PAGNIER. *Bull. Soc. Path. Comp.*, 10 septembre 1917.
PAIS. *Gazz. osp. e clin.*, 1917, n. 18.
PAISSEAU et LEMAIRE. *Presse méd.*, 1916, n. 67.
PANZERBIETER. *Deutsche med. Wochen.*, 1917, n. 3.
PAROT et GUTMANN. *Paris médical,* 1917 n. 52.
PENDE. *Policlinico,* S. P. 1917, n. 21-45.
PLEHN. *Berliner klin. Woch.*, 1917, n. 18.
PORAK. *Soc. Méd. Hôp.*, 1917.
QUARELLI. *Pensiero medico,* 1917. n. 27.
RAVAUT et DE KERDREL. *Soc Méd. Hôp.*, 2 mars 1917.
RAVAUT, RENIAC, DE KERDREL et KROLUNITSKI. *Presse méd.*, 1917, n. 46.
REINHARD. *Münch. med. Woch.*, 1917, n. 37.
RENAUX. *Archives méd. belges,* 1917.
RICHET and GRIFFIN. *British med. journal,* 10 febr. 1917.
ROGERS. *Id. id.*, 1917, n. 1.
— *Id. id.*, 22 sept. 1917.
SCHILLING. *Münch. med. Woch.*, 1917, n. 7.
SCHIMERT. *Wien. med. Woch.*, 1917, n. 14.
SCHMIDT. *Münch. med. Woch.*, 1917, n. 35.
SCHWENKENBECKER. *Med. Klin.*, 1917, n. 23.
SERENI. *Policlinico,* S. M. 1907.
SLATSCHEK u. FALTA. *Münch. med. Woch.*, 1917, n. 3.
SOULIÉ. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 1917.
STADELMANN. *Kriegsmed. Abend.*, Berlin, 21 nov. 1916.
STEIN. *Wiener klin. Woch.*, 1917, n. 14.
STEJSKAL. *Id. id.*, 1916, n. 37.
— *Berlin klin. Woch.*, 1917, n. 14.
STEPHENS, YORKE and BLACKLOCK. *Ann. of Trop. Med.* Liverpool 1917.
STOKES. *Med. record.* 1917.
TEICHMANN. *Deut. med. Woch.*, 1917, n. 35.
THALLER V. DRAGA. *Wiener klin. Woch.*, 1917, n. 4.
THOMPSON. *Journal of the R. A. M. C.* 1917.
TIMPANO. *Policlinico,* S. P. 16 dic. 1916.
TRIBONDEAU. *Paris méd.*, 1917, n. 44.
— et DUBREUIL. *Compte-rendu Soc. de Biol.*, 1917, n. 10.
VANDENOFF. *Münch. med. Woch.*, 1915, n. 43.
VISBECQ. *Paris méd.*, 1917, n. 48.
WALTERHOEFER. *Berliner klin. Woch.*, 1917, n. 17.
WARMFELD. *Wien. klin. Woch.*, 1917, n. 17.
WERNER. *Münch. med. Woch.*, 1917, n. 1.
— *Deutsche med. Woch.*, 1917, n. 41.
WIENER. *Deut. med. Woch.*, 1917, n. 38.
WURTZ. *Presse méd.*, 1917, n. 42.
ZIEMANN. *Münch. med. Woch.*, 1917, n. 15.
ZUELZER. *Deut. med. Woch.*, 1917, n. 48.
ZWEIG u. MATKO. *Wiener klin. Woch.*, 1916, n. 48.

(Dicembre 1917).

L'ATTUALITÀ MEDICA

ANNO VII - 1918

PERIODICO MENSILE

BOLLETTINO UFFICIALE DELL'ORDINE DEI MEDICI
DELLA PROVINCIA DI MILANO

Organo scientifico e di classe dell'Associaz. Sanitaria Milanese
e delle Associazioni Mediche, Scientifiche e di Categoria
della Provincia di Milano

DIREZIONE

PROF. DOTT. INNOCENTE CLIVIO

Preside della Facoltà di Medicina della R. Università di Pavia

COMMISSARIO PREFETTIZIO

PREZZO DI ABBONAMENTO:

Italia e Colonie . . . L. 7
Estero . . . . » 12

Ogni fascicolo L. 1

MILANO

REDAZIONE E AMMINISTRAZIONE

Ordine dei Medici della Provincia di Milano
Via Dogana 2